Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. M. Borst

Über multiple Myelome

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwigs-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Julius Konrad Ries

aus Koblenz am Rhein

MÜNCHEN 1939

Buchdruckerei L. Mößl, Inh. Fritz & Joseph Voglrieder, München 15, Hermann-Lingg-Str. 12

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. M. Borst

Über multiple Myelome

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwigs-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Julius Konrad Ries

aus Koblenz am Rhein

MÜNCHEN 1939

Buchdruckerei L. Mößl, Inh. Fritz & Joseph Vogirieder, München 15, Hermann-Lingg-Str. 12

Referent: Geheimrat Prof. Dr. M. Borst

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Zahl der in der Weltliteratur beschriebenen Myelome geht schon in die Hunderte. Gleichwohl ist das Myelom immer noch „ein Schmerzenskind in der Systematik der Erkrankungen des Haematopoetischen Apparates" (Helly). Die Schwierigkeiten der Einordnung haben ihren Grund darin, daß alle prinzipiellen Fragen, welche seit der ersten wissenschaftlich beschriebenen Beobachtung von Myelomen durch Rustizky im Jahre 1873 bestehen, auch heute noch nicht eindeutig beantwortet werden können. Im Grunde geht es um die Frage nach der Natur der die multiplen Myelome zusammensetzenden Zellen. Und je nach ihrer Beantwortung und der anatomischen Ausbreitung der Prozesse werden die multiplen Myelome bald als einfache Knochenmarkshyperplasie, bald als eine besondere Form der Pseudoleukämie (Aleukämie), z. T. als echte Tumoren angesehen. Vorwiegend entdeckt man in der Literatur die Bemühung, die das Myelom zusammensetzenden Zellen als möglichst ähnlich den normalen Knochenmarkszellen darzustellen und sie entsprechend dieser Ähnlichkeit zu benennen (Myeloblastome, Myelocytome, Lymphoblastome, Erythroblastome, Plasmocytome). Daß man dabei aus Liebe zur Systematik den Dingen häufig Gewalt antat, legte Wallgren dar, der vorschlug, von Myelomzelle schlechthin zu sprechen, wodurch bezüglich der Zellherkunft nichts präjudiziert sei. Andere Autoren haben sich auf Grund entsprechender Beobachtungen dieser Meinung angeschlossen (Heilmann). Die Einführung der Sternalpunktion als diagnostische Methode, durch welche die Diagnose Myelom bereits in vivo gestellt werden kann und die den Vorteil bringt, die Knochenmarkszellen frei von postmortalen Veränderungen beobachten zu können, hat den Meinungsstreit über die Natur der Myelom-

zelle wieder entfacht. Dies um so mehr, als man in manchen Fällen die durch Punktion gewonnenen Myelomzellen mit denen, die man von Schnittpräparaten früherer Fälle her kannte, nicht ohne weiteres identifizieren konnte (Schulten). Die Schuld an diesen Unterschieden gibt Schulten postmortalen Veränderungen, die dem Pathologen, der sein Gewebsmaterial erst bei der Sektion gewinnt, die richtige Beurteilung der Myelomzellen erschweren. Auf Grund der bisherigen Ergebnisse erhofft man von der Sternalpunktion für die Klärung der Myelomfrage alles. Doch geht es sicher zu weit, wenn man nur auf Grund gleichartig bearbeiteten d. h. lebensfrischen Materials weiter zu kommen glaubt (Schulten), also unter Verzicht auf alle nach der früheren Methode beobachteten Fälle.

Drei Fälle von multiplen Myelomen aus dem Beobachtungsmaterial des Pathologischen Instituts der Universität München vom Jahre 1936 geben Gelegenheit, zu jetzt schwebenden Myelomfragen Stellung zu nehmen und im Zusammenhang damit auf die Möglichkeiten und Grenzen der Untersuchungsmethoden hinzuweisen.

Fall I.

Aus der Krankengeschichte (II. Med. Klinik, München) ist folgendes zu entnehmen:

Eine 67jährige Bildhauersfrau erkrankte im Juli 1934 mit gürtelförmigen Schmerzen in Höhe der unteren Rippen. Nach zeitweiliger Besserung traten 1935 ziehende und brennende Schmerzen unter dem linken Schulterblatt auf, die zu den Wirbeln hin ausstrahlten. Zur gleichen Zeit bemerkte die Patientin, daß sie immer mehr gebückt ging, obschon keine Schmerzen sie dazu veranlaßten. August 1935 wurde sie unsicher beim Gehen, „wie wenn sie betrunken wäre". Im September 1935 kam ein pelziges Gefühl in beiden Waden hinzu, das allmählich zu den Oberschenkeln aufstieg und schließlich den Leib bis zu den unteren Rippenbogen erfaßte. Keine Schmerzempfindung in den Beinen. Am 14. XI. 35 Sturz aufs Steißbein. Darauf bedeutende Verschlimmerung mit Einschränkung der Gehfähigkeit, die am 28. XI. 35 überhaupt unmöglich wurde. Aufnahme in die Klinik.

Klinischer Befund: Ausreichender Ernährungszustand, Allgemeinbefinden sehr mäßig. Haut und sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet. Die Brustwirbelsäule läßt eine Kyphose erkennen. In Höhe des 5. Brustwirbels besteht ein deutlicher Gibbus, der klopfempfindlich ist. In Höhe des 9. Brustwirbels springt ein Dornfortsatz vor. Stauchungsschmerz ist nicht deutlich nachzuweisen. Starker Meteorismus, völlige Rectusparese. Die Bauchdeckenreflexe sind nicht auslösbar. Leber und Milz nicht vergrößert. Die unteren Extremitäten zeigen eine ausgeprägte Atonie der Muskulatur neben Atrophie. Strecken der Beine nicht möglich. Die Patellarreflexe sind beiderseits schwach auslösbar. Der Achillessehnenreflex angedeutet, links nicht sicher auszulösen. Babinski beiderseits negativ. Oppenheim ebenfalls beiderseits negativ. Beim Bestreichen der Fußsohlen lebhafte Fluchtbewegungen. Die Berührungsempfindung überall erhalten, jedoch sind die Angaben mehrfach unsicher. Spitz und stumpf wird nicht unterschieden. Bestimmte Ausfallsbezirke lassen sich nicht nachweisen. Schmerzempfindung bis unterhalb der Mamillen aufgehoben.

Röntgenbefund: Linksverbreitertes Cor. Ausgedehnte Verkalkung der Aorta descendens thoracalis. Keilförmige Destruktion des 5. Brustwirbels (Zustand nach Karies oder Kompressionsfraktur). Die abdominale Übersichtsaufnahme läßt Cholelithiasis vermuten.

Elektrokardiogramm: Ausgesprochener Linkstyp. Myocardschädigung.

Temperatur subfebril.

Urin: bis 2 ‰ Esbach Eiweiß, massenhaft Erythrocyten und Bakterien.

Wassermannsche Reaktion negativ.

Refraktometerwert 7,94.	Bilirubin 0,3 mg%.
Rest-N 35 mg%.	Kochsalz 530 mg%.
Haemoglobin 70 % (Sahli).	Erythrocyten 4,2 Mill.
Färbeindex 0,8.	

Leukocyten 5400, Stabkernige 3 %, Segmentkernige 74 %, Lymphocyten 21 %, Eosinophile keine, Monocyten 2 %, Mastzellen keine.

Blutsenkungsgeschwindigkeit (Westergreen) 1. Stunde 29, 2. Stunde 64.

Auf Grund eines tumorartigen Palpationsbefundes in der rechten Nierengegend, wobei Druckschmerz angegeben wird, zusammen mit dem Harnbefund, wird ein Hypernephrom vermutet als Ursache der Wirbelmetastasen. Daneben kommt als Vermutungsdiagnose ein Carcinom des Magendarmtrakts in Frage (Blut im Stuhl +).

Weiterer Verlauf: Zunahme der Lähmungserscheinungen. Am 5. XII. 35 Blasen- und Mastdarmlähmung. 10. XII. 35 Blutsenkungsgeschwindigkeit 51/89. Haemoglobin 67%, Erythrocytenzahl 3,7 Mill. Das intravenöse Pyelogramm gibt keinen sicheren Anhaltspunkt für Nierentumor. 16. XII. 35: Hgb 65 %, Erythrocytenzahl 3,6 Mill. 19. XII. 35: Die Carcinomreaktion nach Sehrt ist positiv. Der Differenzwert nach Sehrt 12,60 (normal 30,0). Hgb 63,78 % Sahli (kolorimetr.). 23. XII. 35: Die Patientin empfindet starke Schmerzen in den Beinen. Es werden massenhaft Bakterien und Leukocyten im Harn gefunden. Abendliche Temperatursteigerung bis 38,3°. Am 28. XII. 35 tritt eine Angina tonsillaris auf. Die Erythrocytenzahl sinkt konstant weiter, am 1. I. 36 auf 2,7 Mill. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit erreicht am 4. I. 36 die Werte von 80/122. Seit 3. I. 36 besteht in der rechten Parotisgegend eine flächenhafte, schmerzhafte Schwellung, zu der sich lebhafte Rötung gesellt. 5. I. 36: Erysipel der rechten Gesichtshälfte. Blutaussaat steril.

Das Allgemeinbefinden der Patientin verschlechtert sich in den nächsten Tagen ständig. Sie wird somnolent, ist schließlich nicht mehr ansprechbar und ohne Schmerzempfindung.

Am 10. I. 36 Exitus an Kreislaufschwäche.

Die klinische Diagnose lautet: Hypernephrom oder Carcinoma ventriculi mit Metastasierung in dem 5. und 9. Brustwirbelkörper, Einbruch derselben und Querschnittslähmung. Erysipel, Kreislaufschwäche.

Über Prüfung auf den Bence-Jones'schen Eiweißkörper liegen keine Angaben vor.

Sektionsbefund (Dr. Erb 11½ Stunden nach dem Tode): 152 cm große, 47 kg schwere weibliche Leiche in schlechtem Ernährungszustand. Über dem Kreuzbein findet sich ein handteller-

großer, blaurot verfärbter, schmierig belegter Hautdefekt. Geringe Schwellung im Bereich der rechten Parotis und der rechten Wange. In Höhe des 5. Brustwirbels ist eine geringgradige aber deutliche Gibbusbildung zu bemerken. Äußerlich keine vergrößerten Drüsen.

Die Bauchdecken weisen kaum noch eine Fettschicht auf. Die Darmschlingen sind stark gebläht, vor allem des Colon. Die Leber überragt den Rippenbogen nicht. Der untere Milzpol ist nicht sichtbar.

Über beiden Lungenspitzen bestehen strangförmige Verwachsungen, links auch kleinflächenhafte Verwachsungen der basalen Pleura mit der Pleura diaphragmatica.

Das Herz ist etwas größer als der Leichenfaust entspricht und sehr schlaff. Von den Herzhöhlen ist nur der linke Ventrikel erweitert und auch mäßig hypertrophiert. Das Endocard ist zart und glatt. Die Aortenklappen zeigen am Ansatzrand einige gelbweiße Einlagerungen, welche die Klappen verdicken, und außerdem eine schnurartige Einrollung und Verdickung des freien Randes. Das Herzfleisch ist auf dem Schnitt fahl-braunrot gefärbt und läßt keine Schwielenbildung erkennen. Die Aorta ist im aufsteigenden Teil allgemein erweitert, sie zeigt große fleckförmige und schollige, gelbweiße, z. T. kalkharte Einlagerungen der Intima, außerdem einige strahlenförmige weiße Narben. Im Bogenteil nehmen die Veränderungen an Ausdehnung und Stärke ungeheuer zu. Die Aorta ist dort ganz hart und brüchig. Die Wandung ist an den Aufbruchstellen mit Auflagerungen von festsitzenden grauroten weichen Massen bedeckt. Besonders finden sich diese Veränderungen an den Abgangsstellen der großen Gefäße. Die Wandveränderungen setzen sich in unverminderter Stärke in die absteigende Aorta hinunter fort und enden plötzlich in Höhe der Nierenarterienabzweigung. Unterhalb dieser nur noch wenige zerstreut liegende schollige Intimaeinlagerungen.

Die Lungen weisen beiderseits eine mäßige Oberlappenblähung auf. In den unteren Abschnitten der Oberlappen und im Mittellappen finden sich zahlreiche bis kirschgroße, graurötliche, auf dem Schnitt trocken und körnelig aussehende broncho-pneumonische Herde. Soweit diese subpleural liegen, ist über ihnen die Pleura leicht getrübt und glanzlos. Die Unterlappen zeigen lediglich vermehrten Blutreichtum. Die Drüsen an Trachea, Bifurkation,

Hilus und Bronchien sind nicht vergrößert, auf dem Schnitt von grauschwarzer Farbe.

Die hühnereigroße Schilddrüse zeigt auf dem Schnitt hellbräunliches Parenchym, in welchem sich stellenweise glasige braune Knoten finden.

Der Magen ist stark erweitert, seine Schleimhaut sowie die des gesamten Darmtraktus ist glatt ohne jegliche Verdickungen, Neubildungen oder Defekte.

Die Leber ist gehörig groß, zeigt glatte Oberfläche und gehörige Konsistenz, auf dem Schnitt eine blaßbräunliche Farbe mit undeutlicher Läppchenbezeichnung. Die Gallenblase enthält zahlreiche schwarze körnige kleinste Konkremente. Ihre Schleimhaut ist glatt und nicht verdickt. Keine vergrößerten periportalen Drüsen.

Die Milz ist etwas geschwollen, von glatter Oberfläche und sehr weicher Konsistenz. Auf dem Schnitt zerfließt die Pulpa.

Die mesenterialen Lymphdrüsen sind nicht vergrößert.

Beide Nieren haben eine normale Größe. Auf dem blaßbraunen Schnitt lassen sich feinste rötliche Streifen erkennen, die von den Papillen aus sich mark- und rindenwärts fortsetzen. Die Nierenbeckenschleimhaut und die der Ureteren ist beiderseits graurötlich verfärbt und zeigt sehr deutliche Gefäßinjektion. Im rechten Nierenbecken findet sich ein citronenkerngroßes, braunrotes, körniges, zerdrückbares Konkrement. Ein gleiches liegt 3 cm vom rechten Nierenbecken entfernt im Ureter. Die Blase ist stark erweitert, tiefdunkelrot bis schwarz glänzend.

Die linke Schenkelvene enthält einen 5 cm langen, der Venenwand aufsitzenden grauroten Thrombus.

Die äußere Kopfhaut zeigt nirgends Vorwölbungen und keinen Anhaltspunkt für Schädeldefekte. Die von der Galea befreite Schädelkalotte ist glatt und läßt weder in der kompakten noch in der spongiösen Zone eine Verminderung der Knochensubstanz oder eine Änderung der Knochenstruktur erkennen. Gehirn und Hirnhäute, wie auch die Nebenhöhlen sind ohne krankhafte Veränderungen.

Die nach Entnahme der Eingeweide frei vorliegende Wirbelsäule zeigt zunächst, daß der 5. Brustwirbelkörper in sich zusammengebrochen ist; und zwar derart, daß der sagittal durchschnit-

tene Wirbelkörper die Form eines Keiles hat, dessen Spitze ventralwärts, die Basis dem Rückenmarkskanal zugewandt ist. Die seitlichen und die dorsalen Partien des 5. Brustwirbels sind wulstartig vorgewölbt. Diese Vorwölbungen fühlen sich derb an und sind kaum eindrückbar. Weiterhin zeigt sich, daß der 5. Brustwirbel nur noch Spuren normaler Knochenstruktur aufweist. Von Spongiosa sind noch geringe Reste an der Innenseite der verdünnten Corticalis vorhanden. Die Corticalis ist ventralwärts fast völlig zerstört, so daß sich die benachbarten Bandscheiben beinahe berühren. Seitlich liegt die Corticalis eierschalenartig dünn in den wulstigen Vorwölbungen, im Bereich der Keilspitze häufig frakturiert, wobei die einzelnen Bruchstücke ineinandergeschoben sind. Dasselbe gilt für die dorsalwärts gelegene Corticalis, die ebenfalls mehrfach frakturiert ist. Sie hat sich, dem Innendruck nachgebend, nach dem Rückenmark zu vorgewölbt und dieses an seiner Vorderseite komprimiert. Der Sagittalschnitt zeigt weiterhin, daß der von den Corticalisresten gebildete Raum von einer dunkelgrauroten, weichen, markigen Gewebsmasse ausgefüllt ist. Zerdrückt man von letzterer ein wenig zwischen den Fingern, so kann man bisweilen feine spitzige Restchen von Spongiosa fühlen. Das Periost und die Ligamenta anteriora et posteriora sind nirgends durchbrochen. Das Rückenmark ist am Ort der Kompression in einer Länge von 2 cm sehr weich und zeigt auf dem Schnitt einen ganz zarten bräunlichen Ton, der sich im Bereich der vorderen Kommissur ohne scharfe Grenze verliert. Dura und Pia stehen in keiner Beziehung zu der komprimierenden Vorwölbung, sondern liegen locker auf. Der 9. Brustwirbel weist ebenfalls auf dem Sagittalschnitt graurote weiche, hier aber knotenförmig nebeneinander liegende Gewebsmassen auf. Auch er scheint ein wenig in sich zusammengesunken, doch sind hier noch reichlich Knochenbälkchen außerhalb der Tumormassen vorhanden. Die Corticalis ist nicht merklich verdünnt. Die genauere Untersuchung der übrigen Wirbelkörper zeigt, daß in allen Brust- und Lendenwirbelkörpern kleinste, bis erbsengroße Knotenbildungen obiger Art vorkommen, die leicht vorquellen und nur noch Reste von Spongiosa aufweisen. Lediglich die Halswirbel sind frei von Knoten. Auch in den Schulterblättern und dem Brustbein werden keine Veränderungen gefunden.

Die 6. und 8. Rippe links sind außerhalb des Rippenwinkels, in dem Teil, der vom Schulterblatt bedeckt wird, geringgradig aufgetrieben. Auf dem Schnitt erweist sich die Corticalis verdünnt und die Spongiosa bis auf Reste zerstört, das ganze ausgefüllt von einer weichen rotgrauen bis dunkelroten Masse. Das Periost ist glatt und nicht durchbrochen.

Die übrigen Knochen wurden aus äußeren Gründen nicht seziert, so daß über den Grad einer möglichen weiteren Ausbreitung im Knochensystem nichts Sicheres ausgesagt werden kann.

Dem entsprechend lautet die anatomische Diagnose:

Multiple Myelome in den Brust- und Lendenwirbelkörpern und der 6. und 8. Rippe links. Fraktur des 5. Brustwirbelkörpers mit Kompression des Rückenmarks. Bronchopneumonische Herde in beiden Oberlappen und im Mittellappen mit lokaler Pleuritis fibrinosa. Haemorrhagische Cystitis, ascendierende Ureteritis und Pyelitis. Infektiöse Milzschwellung. Nephrolithiasis rechts. Cholelithiasis (Pigmentkalksteine). Mesaortitis luica mit mäßiger aneurysmatischer Ausweitung des Bulbus aortae und Übergreifen auf die Aortenklappen. Dilatation und geringe Hypertrophie des linken Ventrikels. Atherosklerose III. Grades mit geschwürigem Aufbruch und thrombotischen Auflagerungen an Aorta ascendens, Arcus und Aorta descendens bis zum Abgang der Arteriae renales. Atherosklerose I.—II. Grades der Bauchaorta. Fettleber. Struma nodosa colloides. Schenkelvenenthrombose links.

Histologische Untersuchung.

Das Gewebsmaterial wurde in Formalin, Alkohol und Orthschem Gemisch fixiert, wobei die in letzterem fixierten Präparate die besten Resultate ergaben. Einbettung in Parraffin.

Im Übersichtsbild bei schwacher Vergrößerung erweisen sich die Präparate aus sehr dicht, fast lückenlos aneinanderliegenden Zellen zusammengesetzt, die sich in ihrer Größe unterschiedlich verhalten. Man erkennt neben zahlreichen und häufig nacktkernigen Rundzellen alle Größenübergänge bis zu vielkernigen Riesenzellen, die sich in großer Menge finden. Diese Zellmassen werden reichlich von strotzend mit Blut gefüllten größeren und kleineren

Kapillaren durchzogen und lagern im übrigen in einem spärlich von Retikulumzellen durchsetzten zarten Retikulum. Zwischen den Zellen sind häufig Blutextravasate anzutreffen. In manchen Gewebspartien beherrschen letztere geradezu das Bild, so daß mitunter die Blutmassen alveolenartig von den Zellen umgeben sind. Stellenweise, vor allem in den Randpartien finden sich Bilder, die infolge von Fettvakuolen gebildeter Gewebsmaschen im groben Gewebsaufbau an normales Knochenmark erinnern. An wenigen Stellen, in Nähe von kleinen Gefäßen, wo größerer Reichtum an Bindegewebe herrscht, scheinen die Zellen mehr verbandartig in Zügen zu liegen.

Bei genauerer Analyse finden sich am häufigsten Zellen von mittlerer Größe (1), deren Durchmesser im Mittel bei 8 μ liegt. Je nach Dichte ihrer Lage sind sie bald rund, oval, seltener polyedrisch geformt. Sie weisen in der Regel reichlich Plasma auf, das sich mit Haematoxylin - Eosin bläulichrosig mit einem Stich ins graue, nach Wright vorwiegend rosa färbt. Die Färbung ist nicht immer gleichmäßig; mitunter überwiegt die rosige Plasmafarbe besonders bei den mehrkernigen Zellen. Im Plasma sind weder durch die panoptische Färbung nach Pappenheim, noch mit Ehrlichs Triacid Granula nachweisbar. Doch macht das Plasma einen körneligen Eindruck. Gelegentlich finden sich aber auch dicht liegende kleine Vakuolen im Plasma. Der Kern ist zumeist rund oder aber auch oval, in der Regel exzentrisch bis randständig gelegen. Diese Kernlage bewirkt häufig das Bild der „kernlosen" Zelle oder des plasmafreien bzw. plasmaarmen Kerns, je nachdem durch den Schnitt Kern und Plasma voneinander getrennt wurden. Die Kerne sind nicht immer gleich groß. Sie zeigen nach Haematoxylin-Eosin-Färbung und Wright eine stark dunkelblaue Farbe mit dichtem Chromatinaufbau, andere sind etwas heller gefärbt und von lockerem Chromatinaufbau. Ausgesprochene Radspeichenstruktur findet sich nicht. Auf sehr dünnen Schnitten (3 μ) sind die Zellen mit lockerem Chromatinaufbau häufiger. Das Chromatin liegt hier an der Kernperipherie und an den Knotenpunkten des Chromatinnetzes besonders dicht. Bei Wrightfärbung sind häufig ein oder zwei Nucleolen erkennbar. Zellen mit perinucleärem hellen Hof sind selten. Zwei-, drei- und mehrkernige Zellen (3) finden sich häufig, in jedem Gesichtsfeld mehrere. Die bei ihnen

vorwiegend ovalen Kerne liegen mitunter in der Art über- und aneinander, daß man zunächst einen wurstförmigen oder eingekerbten größeren Kern vor sich zu haben glaubt. Mit zunehmender Kernzahl (bis zu 9 Kerne kommen vor) werden die Zellen größer bis zu Riesenzellenformat. Die Kerne liegen in Konglomeraten in der Mitte der Zelle oder gelegentlich weniger dicht nahe der Zellperipherie oder sie umsäumen quergestellt die Peripherie. Die Kerne in den mehrkernigen und Riesenzellen sind nicht immer von gleicher Größe. Es finden sich auch hier und da weit kleinere runde Kerne mit den größeren ovalen zusammen. Diese reichlich vorhandenen Riesenzellen haben eine entfernte Ähnlichkeit mit Riesenzellen vom Typ der Osteoclasten des normalen Knochenmarks. Die größten unter den Riesenzellen erreichen einen Durchmesser von 19 und 20 μ. In einem Schnitt war noch der Rest eines spärlich kalkartigen Knochenbälkchens zu beobachten, in dessen Bereich weder Zellen vom Typus der Osteoblasten noch der Osteoclasten nachzuweisen waren. Auch die oben beschriebenen vielkernigen Riesenzellen konnten nicht in unmittelbarer Umgebung angetroffen werden. Ganz selten trifft man auf eine Zelle mit wurstförmigem oder nierenförmig eingedelltem Kern oder auf einen segmentkernigen Leukocyten. In den mit Blut gefüllten Kapillaren finden sich nur Zellen vom Typ der kleinen Lymphocyten.

Die kleineren Zellformen (2) (Durchmesser im Mittel 5 μ) stehen zahlenmäßig an zweiter Stelle. Die Plasmamenge wechselt ebenso wie die Kerngröße. Die Kerne sind rund nach Haematoxylin-Eosin und Wright gefärbt dunkler tingiert als die Kerne der größeren Zellen. Nur bei durch den Schnitt halbierten Kernen und Kernkalotten ist aufgelockertes Chromatingerüst erkennbar. Gar nicht so selten sind Zellen mit Kernverklumpungen zu beobachten. Das Protoplasma hat die gleiche Farbe wie die unter (1) genannten Zellen. Mitosen werden kaum gesehen. Dagegen sieht man gelegentlich sowohl bei den kleineren (2) als auch bei den mittelgroßen (1) Zellformen Kerne, bei welchen die Kernmasse in zwei Teile geteilt und nur noch durch eine dünne Chromatinbrücke verbunden sind.

Das histologische Bild des aus den Rippenknoten stammenden Gewebes verhält sich vollkommen gleichartig dem vorher beschriebenen.

Von den wenigen eingestreuten segmentkernigen Leukocyten abgesehen verhalten sich alle Zellen Oxydase-negativ.

Außer den genannten Färbungen kam die Färbung mit Unnas polychromem Methylenblau und die Methylgrün-Pyroninfärbung zur Anwendung. Mit letzterer, die für Plasmazellen als spezifisch angesehen wird, war keine Rotfärbung des Plasmas zu erzielen, mit ersterer nahm das Protoplasma ein blasses Blau an.

Ausstriche, die von dem Myelomknoten gemacht wurden, ließen sich nicht verwerten, da die Zell- und Kernmembranen, wohl auf Grund postmortaler Veränderungen, infolge der mechanischen Beanspruchung beim Ausstrich und der veränderten Oberflächenspannung der fladenhaft ausgebreiteten Zellen, zerplatzten und auch die Färbbarkeit zu wünschen übrig ließ.

Von den übrigen Organen sind im Rahmen unseres Themas lediglich die histologischen Befunde der Nieren von Interesse. An den Schnittpräparaten der Nieren fällt sofort die schlechte Färbbarkeit der Hauptstücke auf. Nur wenige ihrer Kerne zeigen noch geringe Färbung. Die Epithelien sind meist in Abstoßung begriffen. Die kleineren und größeren Sammelröhrchen sind vielfach mit homogenen, seltener körneligen Massen ausgefüllt, die sich mit Eosin intensiv rot, mit Eisenhämatoxylin schmutzig gelb färben. Im Bereich der Nierenoberfläche finden sich ausgedehnte interstitielle Rundzelleninfiltrate, unter denen einige das typische Aussehen der Plasmazellen haben. Selten ist in Nähe dieser Infiltrate ein hyalinisierter Glomerulus zu finden. Diese Rund- und Plasmazellen finden sich weniger dicht oder sogar zertreut liegend überall im Interstitium auch des Markanteils. Segmentkernige Leukocyten sind nur in seltenen Exemplaren anzutreffen. Dagegen finden sich hier im Bereich der Rundzellen eigentümlich verklumpte Kerne und Kerntrümmer.

Beurteilung.

Mit welchen Zellen hat man es bei diesen Knochenmarksveränderungen nun zu tun? Es ist aus der vorangehenden Beschreibung ohne weiteres klar, daß der Gewebscharakter des normalen Knochenmarks in den knotigen Bildungen der Wirbel und Rippen

nicht mehr gewahrt ist. Schon die dichte Lage der Zellen, die nur stellenweise von Fettvakuolen unterbrochen ist, weist darauf hin. Von den wenigen leukocytären Elementen und ganz seltenen typischen Knochenmarksriesenzellen abgesehen sind die die Knoten zusammensetzenden Zellen nur schwer mit normalen Knochenmarkszellen vergleichbar. Die wenigen Zellen mit nierenförmig eingebuchtetem Kern, die man wenigstens auf Grund der Kernform den Vorstufen der leukocytären Reihe zurechnen könnte, spielen gegenüber der Masse der anderen Zellen keine Rolle, während während doch normalerweise gerade sie neben den Zellen der erythropoetischen Reihe die Mehrzahl der Knochenmarkselemente ausmachen. Untersucht man nämlich normales Knochenmark, so herrschen neben den reifen Leukocyten die granulierten Metamyelocyten und Myelocyten, also die unmittelbaren Vorstufen der reifen Leukocyten vor. Man nimmt heute an, daß die Leukopoese post-embryonal nicht mehr auf die Stammzellen, in deren Kreis auch der Myeloblast gehört, zurückgeht, sondern daß die reifen Formen größtenteils aus den reifen und unreifen Myelocyten durch Teilung entstehen und daß dem Myeloblasten im Erwachsenenalter wahrscheinlich nur mehr die Rolle einer ruhenden Stammzelle zukommt (Vischer). Diese wenigen Zellen mit eingebuchtetem, nierenförmigem Kern zeigen aber weder färberisch noch mit Hilfe der Oxydasereaktion irgendeine Granulation des Plasmas. Man müßte diese Zellen als außerhalb der myeloischen Reihe stehend betrachten, wollte man die Oxydasereaktion als entscheidendes Kriterium gelten lassen. Nach Wallgren und anderen Autoren spricht der negative Ausfall der Oxydasereaktion nicht gegen die Herkunft aus der myeloischen Reihe. Wallgren nennt die Reaktion geradezu „launenhaft". Man könnte die in Frage stehenden Zellen demnach als Myelocyten bzw. Metamyelocyten auffassen, die vielleicht unter dem Einfluß einer krankmachenden Zellschädigung keine Granula zu produzieren im Stande sind. Es ist aber auch möglich, daß es sich bei diesen Zellen um Varianten der unter (1) genannten Zellen handelt.

Die unter (2) genannten Zellen mit dunklem kompaktem Kern, der nacktkernig ist, oder über einen geringen Plasmasaum verfügt, können als echte Lymphocyten angesehen werden, denn solche finden sich auch unter normalen Bedingungen im Knochenmark in

gleicher prozentualer Zusammensetzung wie im Blut. Sie könnten auch von kleinen Lymphfollikeln herstammen, die Askanazy im normalen Knochenmark nachwies. Doch die Übergänge zu den Zellen mit größerem Plasmasaum bei gleicher Kernstruktur und die gar nicht so seltene Kernpyknose lassen die Möglichkeit offen, daß es sich hier um Zellen gleicher Genese, nur verschiedenen Alters handeln kann.

Die Mehrzahl der Zellen stellen die unter (1) erwähnten dar. Ihre Einordnung bietet die größten Schwierigkeiten. Mit den verschiedenen Färbemethoden und der Oxydasereaktion lassen sich keine Granula darstellen und somit besteht kein positiver Anhaltspunkt für ihre Herkunft aus der myeloischen Reihe. Andererseits sind die Zellen nach Kernstruktur und Plasmafärbung auch nicht ohne weiteres als Plasmazellen anzusprechen. Es finden sich weder ausgesprochene Radspeichenstruktur der Kerne noch perinucleäre Aufhellungen. Aber die Häufigkeit der zwei- und dreikernigen Zellen, welche für Myelome vom plasmazellulären Typus charakteristisch sind, scheint auf Beziehungen zu den Plasmazellen hinzuweisen. Letzteres möchte ich um so mehr annehmen, als uncharakteristisches färberisches Verhalten bei plasmazellulärem Myelom schon früher beobachtet ist (Heilmann) und die Radspeichenstruktur der Kernne als Ausdruck größerer Zellreife angesehen werden kann. Die außerordentlich große Zahl von vielkernigen Zellen, die Riesenzellenformat haben und die man sich aus den einkernigen Formen entstanden denken muß, sind bei plasmazellulären Myelomen schon öfters beobachtet (Rutishauser, Helly). Der Reichtum an zwei- und mehrkernigen Zellen bis zu Riesenzellenformat macht es weniger wahrscheinlich, daß es sich hier um Myelocyten ohne Granulation oder um Myeloblasen handel, wie man in der älteren Myelomliteratur häufig annahm. Könnte man nicht alle Übergänge von den unter (1) genannten Zellen und den zwei- und dreikernigen Zellen zu den vielkernigen Riesenzellen beobachten, läge es nahe, bei letzteren an Zellen zu denken, die den osteoclastischen Riesenzellen nahestehen oder mit ihnen identisch sind. Träfe das zu, so wäre es verwunderlich, wenn man, wie in unserem Fall, im Bereich der in Resorption begriffenen Knochenbälkchen keine osteoclastischen Zellen vorfände.

Der Mangel an Mitosen, nur noch durch eine schmale Brücke verbundene Kernmassen, das gelegentliche Nebeneinander von großen und kleinen Kernen in einer Zelle, schließlich die Vielkernigkeit überhaupt, geben Anlaß, eine vorwiegend amitotische Teilung für die Zellen des in Frage kommenden Gewebes anzunehmen. Auch dies würde zu dem angenommenen plasmazellulären Charakter der Zellen passen, denn nach Ansicht der meisten Forscher vermehren sich die plasmazellulären Elemente vorwiegend auf amitotische Art.

Rechnet man die vielkernigen Zellen (3), da sie sie sich mit hoher Wahrscheinlichkeit von denen unter (1) beschriebenen ableiten, zu letzteren, so bleibt noch die Frage offen, in welchem Verhältnis die beiden zu den kleineren Formen stehen, die durch einen dunklen, kleinen, runden, kompakten Kern gekennzeichnet sind. Zweifellos sehen die nacktkernigen und plasmaarmen Zellen unter diesen den normalen kleinen Lymphocyten ähnlich. Doch habe ich oben bereits darauf hingewiesen, daß infolge excentrischer Kernlage beim Schnitt Kern und Plasma mehr oder weniger so voneinander getrennt werden können, daß nacktkernige bzw. plasmaarme und „kernlose" Zellen entstehen. Aus der gleichen technischen Eigenheit der Schnittmethode heraus muß man sich hüten, Kerne von verschiedener Chromatindichte aber gleicher Größe ohne weiteres als verschieden zu betrachten, da ein im Äquator getroffener Kern naturgemäß geringere Chromatindichte und eine lockerere Struktur aufweisen muß als der nicht zerteilte Kern. Daß auf diese Weise die verschiedensten Varianten an Kern- und Zellgröße und Chromatinstruktur möglich sind, muß immerhin berücksichtigt werden. Auch das Fehlen oder Vorhandensein von ein oder mehreren Nucleolen kann dementsprechend von der Schnittmethode her beeinflußt sein. Eine Verwandtschaft der in Frage stehenden Zellen mit solchen der erythropoetischen Reihe möchte ich weniger auf Grund struktureller oder färberischer Unterschiede — diese sind hier nicht unbedingt beweiskräftig — als aus dem Mangel verschiedener Entwicklungs- und Reifestufen wie sie im nächsten Fall zur Beobachtung kommen, ablehnen. Ich möchte daher die Zellen nicht von denen der ersten Art abtrennen, sondern sie als die ältesten Formen letzterer, eventuell als Kümmerformen, worauf die gelegentliche Kernverklumpung hin-

weist, auffassen. Doch muß man gelten lassen, daß manche von den Zellen, die den kleinen Lymphocyten gleichen, auch tatsächlich Lymphocyten sein können.

Zieht man die Summe aus dem bisher Geschilderten, so muß man feststellen, daß weitaus die Mehrzahl der die Myelome zusammensetzenden Zellen weder strukturell noch färberisch Vorstufen oder reifen Zellformen des Knochenmarks entsprechen, daß also das hier vorliegende Myelom nicht ohne Zwang nach der hergebrachten Weise benannt werden kann.

Fall II.

Die klinischen Angaben dieses Falles (Chirurgische Universitätsklinik München) sind sehr dürftig, da der Patient in moribundem Zustand vom behandelnden praktischen Arzt unter der Diagnose multiple Myelome eingeliefert wurde.

Befund: Es handelt sich um einen 60jährigen Hilfsarbeiter in mäßigem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Über beiden Lungen Schallverkürzung und Rasselgeräusche.

Röntgenbefund: Die Übersichtsaufnahmen ergeben eine Verschattung der unteren Lungenabschnitte, besonders rechts, und eine völlige Unschärfe des Herzschattens. Außerdem erkennt man an sämtlichen Knochen kleine rundliche, scharf begrenzte, wie ausgestanzte, z. T. auch größere Aufhellungen. Myelombildung, Metastasenbildung osteoclastischer Art.

Der Patient kam im Laufe des folgenden Tages ad exitum. Blut- und Harnbefunde liegen nicht vor.

Die klinische Diagnose lautete: Bronchopneumonie. Metastasenbildung osteoclastischer Art; multiple Myelome?

Von dem Sektionsbefund (Jul. Ries, 14 Stunden nach dem Tode) ist folgendes erwähnenswert:

157 cm große, 61 kg schwere, männliche Leiche in schlechtem Ernährungszustand. Äußerlich keine vergrößerten Drüsen bemerkbar. Fettarme Bauchdecken. Die Leber überragt den Rippenbogen in der Medioclavikularlinie nicht. Der untere Milzpol ist nicht sichtbar.

Linkerseits bestehen zwischen den Pleurablättern flächenhafte Verwachsungen.

Das Herz ist gehörig groß, etwas schlaff. Glattes zartes Endocard. Das Herzfleisch zeigt auf dem Schnitt eine bräunlichrote Farbe ohne Fleckung und Schwielenbildung. Die Kranzgefäße lassen in ihrem Anfangsteil einige gelbliche, spritzerartige Intimaeinlagerungen erkennen. Im Bogenteil und in der absteigenden Aorta finden sich beetartige, wenig derbe Intimaeinlagerungen. Die Schleimhaut der Trachea und Bronchien ist zart gerötet. Die Drüsen an Trachea, Bifurkation, Bronchien und Hilus sind nicht vergrößert, auf dem Schnitt grau anthrakotisch verfärbt. Der rechte Lungenmittellappen und der linke Unterlappen sind kaum mehr lufthaltig. Es finden sich zahlreiche dicht beieinanderliegende und ineinanderübergehende derbe Lungenpartien, von Erbsen- bis Kirschgröße, die graurot aus der Schnittfläche hervorragen und dieser ein rauhes, unebenes Aussehen geben.

Die Tonsillen sind nicht vergrößert, zeigen auf dem Schnitt keine Veränderungen.

Die Leber ist nicht vergrößert, die Oberfläche glatt, auf dem Schnitt zeigt das Parenchym eine gelbbräunliche Farbe und deutlich erkennbare Läppchenzeichnung. Keine vergrößerten periportalen Drüsen.

Die Milz zeigt normale Größe und eine glatte Kapsel. Ihre Konsistenz ist weich. Auf dem Schnitt quillt Pulpa hervor. Vergrößerte mesenteriale Lymphdrüsen finden sich nicht vor.

Die Bauchaorta weist nur geringe beetartige und gelbliche Intimaeinlagerungen auf.

Die Nieren zeigen makroskopisch keine krankhaften Veränderungen.

Das Kopfskelett zeigt keine pathologischen Veränderungen. Gehirn, Hirnhäute und Hirngefäße sind ohne Besonderheit. Schon bei Herausnahme der Hals- und Brustorgane fiel eine ungewöhnliche Weichheit der Wirbelkörper auf, die sich mit dem Messer leicht schneiden ließen. Zur genaueren Untersuchung wird ein Sagitalschnitt durch die ganze Wirbelsäule gelegt. Dabei zeigt sich, daß vom 6. Halswirbel bis zum 5. Lendenwirbel alle Wirbelkörper weiche markige graurötliche Knoten enthalten, die in den

Lendenwirbelkörpern Kirschgröße erreichen. Löffelt man diese weichen Massen aus, so bleibt eine entsprechend große Höhle zurück, in welcher die Knochenspongiosa vollkommen verschwunden ist. An keiner Stelle aber ist ein Wirbelkörper ganz zerstört oder die Corticalis unterbrochen oder gar ein Wirbelkörper in sich zusammengesunken. Es fällt jedoch auf, daß die Spongiosastruktur allgemein nicht mehr so dicht ist wie beim normalen Knochen. An den Rippen ist nirgends eine Auftreibung bemerkbar, doch sind sie ebenfalls leicht schneidbar. Man findet auch hier graurotes markiges Gewebe, das sich aus den Rippen leicht hinauspressen läßt. Die Spongiosastruktur ist hier stellenweise aufgelöst. Die Corticalis ist mitunter zwar verdünnt, aber stets unverletzt. Sowohl vom Handgriff als auch vom Körper des Brustbeins ist fast nur die Corticalis übrig geblieben. Knochenbälkchen werden keine mehr vorgefunden. Statt dessen füllen graurote weiche Massen den von Corticalis umschlossenen Raum aus.

Es wird noch der linke Oberschenkel auf dem Durchschnitt untersucht. Im oberen Schaftdrittel, in dem Bereich, in welchem sich die Spongiosa in den Schaft verliert, findet sich am Rande des Fettmarks, der Corticalis anliegend, wiederum eine graurote weiche Masse von Pflaumenkerngröße. Der dieser Masse anliegende Teil der Corticalis ist unregelmäßig gezackt, wie angenagt, und weist gegenüber der Nachbarschaft einen Substanzverlust von 2 mm Tiefe auf. Die übrigen Knochen wurden nicht untersucht.

Demnach lautet die anatomische Diagnose:

Multiple Myelome der Wirbelkörper (vom 6. Hals- bis zum 5. Lendenwirbel), des Brustbeins, der Rippen und des linken Oberschenkelknochens.

Konfluierende Bronchopneumonien im rechten Mittel- und linken Unterlappen. Tracheobronchitis katarrhalis. Infektiöse Milzschwellung. Pleuraadhaesionen links. Atheromatose der Aorta und Coronarien. Fettleber.

Histologische Untersuchung.

Das Übersichtsbild weist gegenüber dem Fall I einen grundlegenden Unterschied auf. Das ganze Gewebe ist infolge starker

Durchsetzung mit Fettvakuolen wabig aufgeteilt und nur stellenweise bilden sich Herde dicht aneinanderliegender Zellen. Auch hier liegen die Zellmassen eingebettet in ein feines bindegewebiges Retikulum. Es besteht reichliche Vaskularisation. Mit Blut gefüllte Kapillaren durchziehen in großer Menge das Gewebe. Blutextravasate größeren Ausmaßes fehlen ganz, dagegen finden sich in Menge überall zwischen den übrigen Zellen rote Blutkörperchen. Das histologische Übersichtsbild ist in allen zur Untersuchung kommenden Knochenmarkstückchen gleich, nur macht in den Schnitten aus dem Wirbelmark die wabige Struktur einer mehr kompakteren Platz, da die Fettzellen hier weniger reichlich sind.

Bei stärkerer Vergrößerung erweist sich das histologische Bild erheblich verschieden gegenüber dem ersten Fall. In den durch die Fettvakuolen gebildeten Maschen liegen die Zellen dicht gedrängt, so daß die meisten polyedrische Form haben. Die Zellen sind sehr verschieden in Größe und Struktur. Weitaus die Mehrzahl bilden Zellen (1) mit großem, blasigem, rundem oder ovalem Kern, der ein feinnetziges und am Rande dichter liegendes Chromatin und in der Regel einen Nucleolus von oft beträchtlicher Größe aufweist. Diese Zellen haben zumeist einen Durchmesser von 8 — 9 μ, doch finden sich auch welche mit einem Durchmesser von 6 — 7 μ. In letzterem Fall ist neben dem Kern nur ein schmaler Plasmasaum vorhanden. Ausgesprochen selten sieht man Zellen mit zwei großen blasigen Kernen, von denen jeder 4 — 5 μ groß ist und der Zelldurchmesser dementsprechend bis 10 μ beträgt. Die Kerne liegen in der Regel excentrisch, häufig aber auch in der Mitte. Eine perinucleäre Aufhellung findet sich nicht. Die Zellen haben durchweg breites homogenes bis kleinvakuoliges Protoplasma. Bei Färbung mit Haematoxylin-Eosin färbt es sich bläulich-rosig, nach Wright bläulich. Ganz vereinzelt sieht man Zellen, die in ihrer Struktur den vorigen gleichen, aber einen nierenförmigen Kern aufweisen. Doch werden niemals mehrere davon beieinanderliegend oder gar im Verein mit segmentierten Leukocyten vorgefunden. Unter den Zellen dieser Größe fallen in jedem Gesichtsfeld einige auf, welche sich durch gröberen Chromatinaufbau und entsprechend dunklere Kernfärbung auszeichnen (2). Auch das Plasma ist bei ihnen dunkler gefärbt. Die Nucleolen ihrer Kerne sind meist größer als die der übrigen Zellen.

Diesen dunklen Zellen in der Kernstruktur gleichend, aber um die Hälfte kleiner (Durchmesser 4 — 5 μ), finden sich Zellen (3), deren kleinste Form ganz das Aussehen von nacktkernigen Lymphocyten haben, deren größere aber mit mehr oder minder breitem, leicht oxyphilem homogenem Plasmasaum ausgestattet sind. In diesen Zellen, die in der Regel in Herden beisammen liegen, finden sich häufig phantastisch unregelmäßige Kerne und zusammengeballte oder lockere Kerntrümmer. Solche Kerntrümmer liegen auch außerhalb der Zellen. Mit panoptischer Färbung nach Pappenheim wird eine ausgesprochene Oxyphilie ihres Plasmas nachgewiesen. Deutliche Radkernstruktur findet sich nicht, Mitosen und praemitotische Phasen kann man gelegentlich beobachten.

Bei der folgenden Zellart handelt es sich um typische eosinophile Leukocyten (4) mit leuchtend roten groben Granula, die mit ihren Vorstufen, Metamyelocyten und Myelocyten, wenn auch nicht herdförmig, so doch in manchen Partien besonders dichtliegend, die übrigen Zellen durchsetzen. Ihre Zahl überschreitet bei weitem die Norm.

Als letzte Zellart finden sich typische Knochenmarksriesenzellen (5) von polyedrischer Form und phantastisch gestalteten balkigen Kernformen. Auch ihre Zahl ist weit größer als der Norm entspricht. Stellenweise liegen sie so dicht, daß bis zu 5 in einem Gesichtsfeld zu liegen kommen. Vielkernige Riesenzellen nach Art der in Fall I beschriebenen kommen nicht vor.

Die Oxydasereaktion fiel an den Zellen der eosinophilen Reihe, wie zu erwarten war, besonders intensiv aus. Alle übrigen Zellen zeigten jedoch nicht die geringste Granulation.

Mit Methylgrünpyronin nahmen die Zellen durchweg eine ganz geringe rötliche Plasmafarbe an, doch läßt sich dieses Ergebnis nicht ohne weiteres im positiven Sinne verwerten.

Außerhalb des Knochenmarks wurden Zellansammlungen oben beschriebener Art nicht beobachtet.

Die Nieren, die wegen der öfters bei Myelom beobachteten Veränderungen im Sinne einer Nephrose auch in diesem Falle untersucht wurden, wiesen keine Veränderungen im genannten Sinne und auch sonst keinen krankhaften Befund auf.

Beurteilung.

Welcher Art sind nun die vorbeschriebenen Zellen? Nehmen wir zunächst diejenigen Zellen vorweg, die als normale Bestandteile des Knochenmarks bekannt sind. Die beobachteten Knochenmarksriesenzellen (5) sind in jeder Weise den typischen Mega karyocyten des Knochenmarks gleich. Für ihre dem Normalen gegenüber größere Anzahl kann keine Erklärung gegeben werden.

Die eosinophilen Leukocyten (4) und ihre Vorstufen sind in ihrer Art unverkennbar. Ihr Vorkommen in Myelomen ist schon mehrfach beobachtet. Es ist gelegentlich darauf hingewiesen worden, daß sich eosinophile Zellen in Myelomen in Nähe von Blutextravasaten besonders häufig vorfinden und daß die Bildung eosinophiler Granulation durch den Zerfall von Erythrocyten verursacht bzw. begünstigt werde, eine Frage, die man auch experimentell zu klären versuchte. In unserem Falle sind eosinophile Zellen im Bereiche von Blutextravasaten nicht häufiger als an anderen Stellen. Wohl könnte man die übernormale Zahl der eosinophilen Zellen — in Parallele zu Befunden bei allergischen Reaktionen — mit eigentümlichen Stoffwechselvorgängen, wie sie im Myelomgewebe stattfinden, in Verbindung bringen. Doch muß es sich hier, worauf die eosinophilen Myelocyten hinweisen, um an Ort und Stelle entstandene Zellen handeln.

Von den unter (3) genannten Zellen werden die nacktkernigen Formen zu einem geringen Teil gewöhnlichen kleinen Lymphocyten entsprechen. Bei der Mehrzahl der in Herden zusammenliegenden Zellen aber mit oxyphilem Plasma wird es sich wohl um die unmittelbaren Vorstufen von Erythrocyten, um Normoblasten handeln, deren Kerne teils vollkommen rund, häufiger aber pyknotisch sind. Die außerhalb der Zellen liegenden Kerntrümmer sind als ausgestoßene Kerne zu betrachten. Merkwürdigerweise sieht man in diesen Bildungsherden der Erythrocyten im Gegensatz zum Normalen keinerlei Mitosen, wie überhaupt die große Zahl der Kernpyknosen und Kerntrümmer den Eindruck einer überstürzten abgearteten Produktion macht.

Die unter (1) genannten Zellen, welche die Hauptmasse der Knoten bilden und als die eigentlichen Myelomzellen anzusehen sind, machen bezüglich ihrer Klassifizierung die gleichen Schwierigkeiten wie im Fall I. Größenmäßig und färberisch besteht zwi-

schen ihnen und den unter (1) genannten Zellen des ersten Falles praktisch kein Unterschied, wohl aber in ihrer Kernstruktur. Dort findet man, entsprechend der Beschreibung, dichtere massivere Chromatinstruktur, hier herrschen ausgesprochen bläschenförmige Kerne mit feinnetzigem Chromatin vor. Zweikernige Zellen sind im Vergleich zum ersten Fall geradezu selten, vielkernige Riesenzellen kommen überhaupt nicht vor. Dagegen finden sich wie im ersten Fall gelegentlich Zellen mit nierenförmig eingebuchtetem Kern, die man als die älteren Formen der Zellen mit rundem, blasigem Kern ansehen kann. Wir haben also auch hier einen grundlegenden Unterschied gegenüber der Histologie des normalen Knochenmarks. Die unmittelbaren Vorstufen der normalen Blutzellen, die in diesem Fall nur durch die eosinophilen Zellen und die Erythrocyten-Bildungsherde vertreten sind und die, wie bereits erwähnt, normalerweise die Hauptmasse der Knochenmarkszellen ausmachen müßten, treten gegenüber der Zahl der rundkernigen Zellen vollkommen zurück. Letztere lassen sich, wenn überhaupt, so nur mit den ungranulierten Vorstufen der Blutzellen vergleichen, also mit den Myeloblasten oder mit Myelocyten ohne Plasmagranulation, wie das in einem größeren Teil der bisher beschriebenen Myelomfälle auch angenommen wurde. Die Übereinstimmung der Zellen unserer Präparate mit Abbildungen von früher beschriebenen Myelocytomen (z. B. Ed. Kaufmann) ist unverkennbar.

Es bleiben noch die unter (2) beschriebenen Zellen, welche sich durch dunkler blaue Färbung ihrer kompakten Kerne und des homogenen Plasmas auszeichnen. Hier gibt es folgende Möglichkeiten: Entweder man betrachtet diese Zellen in Analogie zu den ihnen ähnlichen Zellen des ersten Falles als ältere und älteste Formen der großen Zellen mit blasigem Kern oder man faßt sie als Vorstufen innerhalb der erythropoetischen Zellreihe, als Erythroblasten auf, mit denen sie eine gewisse Ähnlichkeit haben. Letztere Annahme wird erleichtert durch das Vorhandensein der Erythrocytenbildungsherde in den Myelomknoten, die als Zeichen gelten können, daß die Entwicklungsfähigkeit des Knochenmarks in Richtung der Erythropoese weniger gestört zu sein scheint als in Richtung der Leukopoese. Doch läßt sich diese Frage an Hand der vorliegenden Präparate nicht entscheiden.

Wir haben es also in diesem zweiten Fall mit Myelomzellen zu tun, welche den Zellen früher beschriebener Myelocytome bzw. Myeloblastome ähnlich sind. Daneben beteiligen sich eosinophil granulierte Leukocyten nebst Vorstufen, Erythroblasten und Normoblasten und Megakaryocyten an der Zusammensetzung der Myelomknoten.

Da dieser Fall sich makroskopisch wie mikroskopisch von dem ersten und dem noch zu schildernden dritten Fall wesentlich unterscheidet, soll bereits an dieser Stelle einiges von bisher bekannt gewordenen ähnlichen Fällen zum Vergleich herangezogen werden.

Makroskopisch fällt zunächst auf, daß das markige Myelomgewebe nicht auf die lochförmigen Defekte in der Spongiosastruktur beschränkt bleibt, sondern daß es sich auch aus den in ihrer Substanz und Festigkeit verminderten und daher leicht schneidbaren, aber noch erhaltenen Spongiosapartien der Rippen und Wirbel leicht auspressen läßt. Und zwar ist dies mit Ausnahme des Oberschenkelknochens in allen untersuchten Knochen der Fall. Es besteht hier also neben ausgedehnten knotenförmigen Myelombildungen auch eine diffuse Ausbreitung des Myelomgewebes auf die Gesamtheit der einzelnen Knochen. Man könnte auch von diffusem Myelom mit ausgedehnter Knotenbildung sprechen. Doch empfiehlt sich dies weniger, da man bisher unter den Begriff Diffuses Myelom nur solche Fälle rechnet, bei welchen Knotenbildung fehlt oder nur angedeutet ist. Doch ist es gewiß müßig, auf einem allzu starren Schema zu beharren, da „Mischformen", wie unser Fall und der unten noch genauer zu besprechende Fall E. G. Fausts zeigt, vorkommen. Dabei muß man sich aber bewußt sein, daß der Ausdruck Mischform leicht irreführen kann, denn er besagt keineswegs, daß hier zwei Erscheinungsformen von Myelom, nämlich das knotenförmige und das diffuse, zusammentreffen. Man hat eher den Eindruck, daß in diesen Fällen die Knotenbildung etwas Sekundäres darstellt, das bei genügend langem Bestehen eines diffusen Myeloms wohl häufiger zur Beobachtung käme. In diesem Sinne lassen sich auch die Befunde der diffusen Knochenmarksveränderungen im Falle E. G. Fausts deuten. Unter den wenigen bisher bekannt gewordenen Fällen von diffusem Myelom hat man histologisch bisher zweierlei Arten unterscheiden können. Und zwar besteht die myelomatöse Wu-

cherung entweder aus einer bestimmten Zellart des Knochenmarks (Berblinger, Battaglia, E. Freund) oder aber es beteiligen sich alle Zellen des Knochenmarks an dem Aufbau des Myelomgewebes (M. B. Schmidt, Schmidtmann). Einen weiteren Fall von diffusem Myelom mit ausgedehnter Zerstörung von Knochensubstanz beschreibt E. G. Faust. Er fand im Sternum, den Rippen und den Wirbeln, von welchen der 5. Brustwirbel und der 1. Lendenwirbel auf eine Dicke von 1 cm bzw. 3 mm zusammengedrückt waren, völlige Zerstörung der Spongiosastruktur und teilweise Zerstörung der Corticalis. Außerdem mehr umschriebene knotenförmige Prozesse am knöchernen Becken. Histologisch nahmen an dieser Wucherung des Knochenmarks sämtliche Knochenmarkselemente teil, jedoch nicht immer in gleichmäßiger Mischung, sondern stellenweise in herdförmiger Anordnung der einzelnen Knochenmarkselemente. Es beteiligten sich am geweblichen Aufbau Myeloblasten, Myelocyten und Plasmazellen neben allen anderen Knochenmarkszellen. An manchen Stellen fanden sich herdförmige Anhäufungen von Knochenmarksriesenzellen. Die allenthalben eingestreuten umschriebenen Knoten einheitlicher Zellformen verschiedenster Art machten den Eindruck kleinster isolierter Myelome. Es bestand demnach „eine generelle Wucherung aller Knochenmarkselemente verbunden mit örtlichen Hyperplasien einzelner Zellformen bis zu echter Myelombildung". Färberisch verhielten sich die Knochenmarkszellen z. T. atypisch. Doch konnte der myeloische Charakter der in Frage kommenden Zellen und ihrer Reifeformen durch färberische Darstellung von Granulis erhärtet werden, während die Oxydasereaktion sich demgegenüber unterschiedlich verhielt.

Dieser Fall hat mit unserem zweiten Fall viel Gemeinsames. Die in Fausts Fall massivere Ausdehnung des Myelomgewebes, verbunden mit fast völliger Einschmelzung der Knochenspongiosa, kann man als graduellen Unterschied ansehen. Auch in unserem Fall sind am Aufbau des Myelomgewebes verschiedene Knochenmarkselemente beteiligt. Allerdings nicht alle. So fehlen z. B. Zellen, welche auf Grund positiven Ausfalls der Oxydasereaktion und färberischer Zeichen als neutrophile oder basophile Myelocyten oder Leukocyten angesehen werden könnten. Dagegen finden sich reichlich eosinophile Leukocyten und ihre Vorstufen. Auch typi-

sche Knochenmarksriesenzellen, die sich von der myeloischen Zellreihe herleiten, sind in sehr reichem Maße vorhanden. Es besteht also offenbar in der Entwicklung der myeloischen Zellreihe eine Produktionslücke, von welcher die neutrophilen und basophilen Granulocyten mit ihren Vorstufen betroffen werden. Erythrocyten, bildungsherde sind wie im normalen Knochenmark vorhanden. Es finden sich aber im Gegensatz zum Falle Fausts weder einzelne noch in Herden beisammenliegende Plasmazellen. Diese Entwicklungsrichtung ist also von den Stammzellen des Myelomgewebes nicht eingeschlagen worden. Isolierte Myelomknötchen, bestehend aus nur einer Zellart, kommen an keiner Stelle vor. Eine gewisse Parallele zum Falle Fausts ergibt sich auch im grobhistologischen Aufbau. Wie schon erwähnt, zeigt das Myelomgewebe des zweiten Falles infolge des Reichtums an Fettzellen vielfach einen maschenartigen Aufbau. Die Knotenpunkte dieser Maschen sind durch Anhäufungen von Myelomzellen dargestellt. Diese bestehen aber nicht aus Zellen gleicher Art, obschon die Zellen mit großem blasigem Kern (1) vorherrschen, welche Myeloblastenähnlichkeit haben, sondern es sind entsprechend der oben gegebenen Beschreibung auch andere Knochenmarkszellen hineingemischt.

Die histologischen Unterschiede zwischen dem Falle Fausts und dem unsrigen sind zwar noch deutlich, doch dürfen sie keineswegs veranlassen, hier zwei gesonderte Formen von Myelom anzunehmen. Sie sind vielmehr ein Zeichen für die Fülle der Variationsmöglichkeiten, welche den Stammformen der Myelomzellen zur Verfügung stehen. Diese Frage soll weiter unten noch einmal berührt werden.

Fall III.

Der dritte Fall ist insofern bemerkenswert, als sich die multiplen Myelome erst als Zufallsbefund bei der Sektion herausstellten.

Aus dem Krankenblatt (Chirurgische Universitätsklinik München) ist folgendes erwähnenswert: Die 65jährige Hausangestellte rutschte auf der Treppe ihres Arbeitsplatzes aus und übertrat sich den linken Fuß. Sie kam dabei zu Fall und hatte so starke Schmerzen, daß sie nicht aus eigener Kraft aufstehen konnte. In der Kli-

nik wurde bei der Kranken, die sich in sehr gutem Ernährungs- und Allgemeinzustand befand, eine Subluxationsfraktur des linken oberen Sprunggelenks festgestellt. Der Bruch wurde ohne Narkose eingerichtet und ein Lagengips angelegt. Anderntags trat eine fulminante Lungenembolie auf, der die Patientin trotz Aderlaß von 500 ccm erlag.

Die Sektion wurde 20 Stunden nach dem Tode vorgenommen (Dr. Wohlfahrt).

Aus dem Sektionsprotokoll: Mittelgroße, sehr adipöse weibliche Leiche. In der rechten Ellenbeuge findet sich eine 2 cm lange frische Schnittwunde von einer Venaesektio. Der linke Unterschenkel weist die Veränderungen einer Subluxationsfraktur des oberen Sprunggelenks auf.

Die Bauchdecken sind ungemein fettreich. Stark entwickeltes Peritonealfett. Die Leber überragt den Rippenbogen in der Medioclavicularlinie nicht. Die Milz wird vom Hypochondrium verdeckt. Im kleinen Becken findet sich eine kindskopfgroße Geschwulstblase, die mit fadenziehendem schleimigen Inhalt prall gefüllt und an der Oberfläche in mehrere kleine Geschwulstblasen unterteilt ist. Sie nimmt ihren Ausgang vom rechten Ovar. Neben dem linken Ovar liegen mehrere kleine cystische Gebilde, das Ovar selbst ist klein und mit einem kleinen Zipfel des großen Netzes verwachsen.

Über beiden Lungenspitzen bestehen strangförmige, stumpf lösbare Verwachsungen der Pleuren. Das Herz ist größer als der Leichenfaust entspricht. Vor allem der rechte Ventrikel ist stark erweitert, die Wand schlaff, aber mit ausgeprägten abgeplatteten Muskelwülsten versehen. Das Herzfleisch ist auf dem Schnitt blaßbräunlich gefärbt ohne Flecken und Schwielenbildung. Die Herzkranzgefäße zeigen geringe spritzerartige gelbliche Einlagerungen. In den Hauptästen der linken Pulmonalarterie finden sich lange trockene dunkelrotgraue Gerinnsel, welche die Gefäße vollständig verschließen. Die Aorta und ihre Hauptäste weisen geringe beetartige gelbe Intimaeinlagerungen auf. Die Lungen zeigen allgemeines Emphysem. Trachea und Bronchien enthalten zähen Schleim, ihre Schleimhaut ist gerötet. Die Drüsen in diesem Bereich und am Hilus sind nicht vergrößert, auf dem Schnitt von grauweißer Farbe.

Die Schilddrüse ist deutlich vergrößert und zeigt auf dem Schnitt das Bild einer Knotenstruma mit regressiven Veränderungen. Die Tonsillen sind nicht vergrößert und auf dem Schnitt ohne Pfröpfe.

Die Leber hat gehörige Größe und Konsistenz. Auf dem Schnitt zeigt sie eine lehmgelbe bis bräunliche Farbe und eine undeutliche Läppchenzeichnung. Keine vergrößerten periportalen Drüsen. Die Milz weist eine gehörige Größe, glatte Oberfläche und weiche Konsistenz sowie eine deutliche Pulpazeichnung auf.

In der Ampulla recti finden sich stark erweiterte Venen. Die Schleimhaut ist jedoch glatt. Aus der Cervix ragt ein kirschgroßer Polyp, dessen Stiel im Cavum uteri festsitzt. Der Uterus ist klein. In seiner Wand finden sich zahlreiche feste blasse fascikulär gebaute Knoten. Ein solcher von Pflaumengröße liegt extramural und zeigt auf dem Schnitt eine etwas dunklere Farbe.

Im Bauchraum finden sich keine vergrößerten und krankhaft veränderten Drüsen.

Die Schenkelvenen enthalten flüssiges Blut. Die Hautvenen beider Beine sind stark erweitert und geschlängelt, sie enthalten zahlreiche nicht ablösbare Gerinnsel.

Das Kopfskelett zeigt keine krankhaften Veränderungen. Gehirn, Hirnhäute und Hirngefäße ohne Besonderheit.

In 6 cm Entfernung von der Knorpel-Knochengrenze ist die zweite linke Rippe taubeneigroß geschwulstmäßig aufgetrieben und an dieser Stelle von derber Konsistenz. Auf dem Schnitt zeigt sich ein dunkelgraurotes, leicht vorquellendes Gewebe, in dessen Mitte nichts mehr von Rippenknochen nachzuweisen ist. Die Tumormasse saß jedoch so prall unter der Periosthülle, daß eine Kontinuitätsunterbrechung der Rippe nicht vermutet werden konnte. An der auf Grund dieses Befundes durchsägten Wirbelsäule konnten noch im 2. und 4. Lendenwirbelkörper je eine erbsengroße graurötliche weiche Gewebsmasse nachgewiesen werden, in deren Bereich die Spongiosa aufgelöst war.

Im Bereich der Bruchstelle am linken oberen Sprunggelenk waren keine Veränderungen im obigen Sinne nachzuweisen.

Demnach lautet die anatomische Diagnose: Zustand nach Fraktur des Malleolus externus und internus links. Varikosis der unteren Extremitäten mit ausgedehnter Thrombosierung. Embolie der

linken Hauptäste der Arteria pulmonalis. Allgemeines Lungenemphysem. Pleuraadhaesionen über beiden Lungenspitzen. Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels. Tracheobronchitis katarrhalis. Struma nodosa mit regressiven Veränderungen. Cystadenoma ovarii multilokulare pseudomucinosum rechts. Paraovarialcysten links. Myomatosis des senil atrophischen Uterus, Corpuspolyp.

Multiple Myelome der 2. linken Rippe und des 2. und 4. Lendenwirbelkörpers.

Histologische Untersuchung.

Im Übersichtsbild sieht man dicht aneinander gedrängte Rundzellenmassen, die von einer dicken, bindegewebigen Hülle umgeben sind. Nicht die geringsten Reste von Corticalis oder Spongiosa sind vorhanden. Von der bindegewebigen Hülle strahlen starke gefäßführende Bindegewebsstränge nach dem Zentrum zu ein. Es besteht allenthalben im Gewebe eine sehr reichliche Vascularisation. Neben sehr zahlreichen Kapillaren finden sich viele kleine Arterien. Im Zentrum der Geschwulst machen massive Blutextravasate mitunter ein Drittel der Gesamtzellen aus. Das Rete nimmt von dem stark entwickelten perivasculären Bindegewebe seinen Ausgang. Entsprechend sind Bindegewebskerne sehr häufig. In den Partien, wo das bindegewebige Retikulum besonders stark entwickelt ist, das ist vor allem in den peripheren Anteilen der Fall, sind die Zellmassen ausgesprochen zügig angeordnet. Um kleinere Gefäße herum findet man derartige Zellzüge fast radiär angeordnet. In der dicken bindegewebigen Hülle und den zum Zentrum hin einstrahlenden Bindegewebssträngen finden sich zahlreiche kleine Gefäße, welche neben den weniger zahlreichen Erythrocyten mit den gleichen Zellen, welche die Geschwulst zusammensetzen, prall gefüllt sind. Einbrüche der Geschwulstzellen in die Gefäße hinein lassen sich nirgends beobachten. Die Bindegewebshülle ist stellenweise lamellär auseinandergedrängt und zügig von Rundzellen durchsetzt.

Bei stärkerer Vergrößerung ist das histologische Bild, besonders in den zentralen Partien, durchaus einförmig. Dicht gedrängt liegt Zelle an Zelle, auf diese Weise polyedrische Formen bildend.

Die Zellen verfügen über reichlich Plasma, das häufig einen deutlichen perinucleären hellen Hof aufweist (mit Unnas polychromem Methylenblau besonders gut darstellbar). Das Plasma hat eine meist ausgesprochen grobvakuolige Struktur. Mit Haematoxylin-Eosin färbt es sich graublau mit rosigem Schimmer, nach Wright bläulich, mit polychromem Methylenblau tiefblau. Bei Färbung mit Methylgrün-Pyronin nimmt das Plasma die Pyroninfarbe an, allerdings nicht so intensiv rot, wie man es bei reifen Blutplasmazellen beobachtet. Die Kerne sind vorwiegend rund oder leicht oval, liegen excentrisch oder ausgesprochen randständig. Die meisten haben einen lockeren Chromatinaufbau mit deutlicher Radspeichenstruktur. Kerne mit dichterem Chromatin, die dann meist auch etwas kleiner sind, werden häufig angetroffen, doch treten sie an Zahl bei weitem hinter ersteren zurück. Auch zweikernige Zellen kommen hie und da vor. Die Kerne enthalten meist einen kleinen Nucleolus, der sich nach Wright-Färbung als rosiges Bläschen von der blauen Umgebung gut abhebt. Es finden sich auch hier wie in Fall I nacktkernige, plasmaarme und „kernlose" Zellen. Riesenzellen irgendwelcher Art lassen sich an keiner Stelle nachweisen. Zwischen den Zellen eingestreut liegen Erythrocyten, welche in Form der oben erwähnten Extravasate stellenweise das Gesichtsfeld beherrschen können. An der Peripherie des Schnittes, in den Partien, in welchen eine mehr zügigere Anordnung der Zellen zu beobachten ist, ist der Plasmamantel nicht so stark entwickelt. Auch sind hier die Kerne häufig kleiner, oval und von dunklerem Chromatin, doch ist Radspeichenstruktur zumeist erkennbar. Färberisch verhalten sich diese Zellen (5—6 μ Durchmesser) genau wie die übrigen Zellen der Geschwulst, deren Durchmesser im Mittel bei 8 μ liegt. Die Zellmassen, welche in den Gefäßen und zwischen den Bindegewebslamellen der Geschwulsthülle liegen, unterscheiden sich von den vorhin beschriebenen in keiner Weise.

Das Gewebsmaterial, welches aus den Geschwulstknoten der Wirbelsäule zur Untersuchung kommt, verhält sich nach Art der Zellzusammensetzung dem oben beschriebenen vollkommen gleichsinnig. Ganz selten findet man einmal Zellen mit drei kleinen Kernen. Als Besonderheit zeigt sich hier eine auffallend schlechte Färbbarkeit der zentralen Partien, in welchen meist überhaupt

keine einzelnen Zellen mehr zu unterscheiden sind, sondern das Bild von nekrotischen Gewebsmassen bieten. Dieses schollige nekrotische Gewebsmaterial gab Veranlassung zu einer Amyloidfärbung (Methylviolett), denn Amyloid wurde in einer Anzahl von Myelomfällen in den Knoten sowohl wie auch in verschiedenen Organen vorgefunden (Freund, Weber, Wiesner u. a.). Die an zahlreichen Präparaten unseres Falles vorgenommene Färbung fiel negativ aus. Weder mit der panoptischen Färbung nach Pappenheim, noch mit Ehrlichs Triacid waren Granula in den Zellen nachzuweisen. Auch die Oxydasereaktion fiel negativ aus. Die Knochenmarksausstriche waren auch in diesem Falle nicht verwertbar.

Beurteilung.

Es kann auf Grund der vorstehenden Beschreibung kaum ein Zweifel darüber bestehen, daß es sich hier um Zellen von plasmazellulärem Typus handelt. Die Radspeichenstruktur der Kerne, der zumindest immer angedeutete perinucleäre helle Hof, das grobvakuolige Plasma sprechen eindeutig dafür. Wenn das Plasma nicht die leuchtend rote Pyroninfarbe annahm, die man sonst bei Plasmazellen zu sehen gewohnt ist, so darf das nicht verwundern. Man hat Ursache anzunehmen, daß es sich in diesem Myelomknoten ja nicht um reife normale Plasmazellen handelt, sondern um Zellen, die einem krankhaften Geschehen ihre Entstehung verdankend einer Reife zustreben, diese aber nicht in allen Einzelheiten erreichen. Einzelne dunkle nacktkernige und lymphocytenartige Zellen mögen z. T. echten Lymphocyten, z. T. ältesten Formen der plasmazellulären Zellen entsprechen.

Es liegt also ein Myelom vor, dessen Zellen mit Plasmazellen größte Ähnlichkeit haben, so daß man, wenn man die überlieferte Nomenklatur anwenden will, berechtigt ist, von einem Plasmocytom zu sprechen.

Bevor ich dazu übergehe, die oben beschriebenen Myelome mit bisher darüber Bekanntem zu vergleichen, möchte ich kurz das klinisch Bedeutungsvolle erwähnen. Hier kommt vor allem der erste Fall in Betracht. Die klinischen Angaben über den zweiten und dritten Fall sind ja sehr gering.

In der Symptomatologie der Myelome stehen im Vordergrund rheumatoide Schmerzen, Druckempfindlichkeit der befallenen Knochen, sicht- und fühlbare Knochenvorsprünge, Deformitäten, Spontanfrakturen, Lähmungen. Das Röntgenbild zeigt in fortgeschrittenen Fällen multiple Aufhellungen von rundlicher Form. Es bestehen öfter subfebrile Temperaturen. Der Blutbefund wird meist als ohne Besonderheit angegeben, von einer leichteren oder stärkeren sekundären Anaemie abgesehen. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist häufig stark beschleunigt. Im Zusammenhang damit wird häufig ein hoher Gehalt an Fibrin und Euglobulinmengen mitgeteilt (Freund R. und Magnus-Levy, Bönninger). Als charakteristisch gilt der Bence-Jones'sche Eiweißkörper (BJE.), der häufig, aber bei weitem nicht immer im Urin zu finden ist. Nach Schütz fehlt er in mehr als der Hälfte, nach L. Walter in 20% der Fälle. Über die Entstehung dieses Eiweißkörpers, der durch bestimmte Reaktionen gekennzeichnet ist (Ausfällung bei 55°, stärker werdende Trübung bei 65°, von da ab allmählich Auflösung bei 85°; wieder Ausfällung bei Abkühlung), herrscht noch keine Klarheit. Aber weder einzelne noch alle diese Symptome zusammen können die Diagnose multiple Myelome sichern, denn sie sind bei sekundären Knochenmarksgeschwülsten in gleicher Weise möglich. Das gilt auch für den BJE., wie Askanazy nachwies. Einige dieser Symptome findet man in der Krankengeschichte des ersten Falles wieder. Merkwürdigerweise zeigte das Röntgenbild keine rundlichen Aufhellungen in den Knochen im Gegensatz zum zweiten Fall, in welchem die Krankheitsprozesse allerdings auch stärker ausgebreitet waren. Die Eiweißausscheidung war beträchtlich, was mit dem anatomischen Befund einer Nephrose übereinstimmt, doch fehlt eine Angabe über den BJE. Es besteht hier die Möglichkeit, daß er doch im Urin vorhanden war, aber infolge eventuell vorhandener alkalischer Reaktion und Kochsalzarmut des Urins nicht ausfiel. Die homogenen Cylinder in den Harnkanälchen, welche sich mit Eosin stark färben, lassen das Vorhandensein von BJE. durchaus möglich erscheinen.

Im zweiten Fall enthielt der Leichenurin den BJE. nicht.

Im dritten Fall war eine postmortale Harnuntersuchung nicht mehr möglich.

Wie aus der Myelomliteratur hervorgeht, besteht zwischen

Grad der anatomischen Ausbreitung der Myelome und der Ausscheidung des BJE. keine feste Beziehung, so daß die weniger ausgedehnten Knochenmarksprozesse des dritten Falles das Vorhandensein des BJE. nicht ausschließen.

Die Blutbefunde, über welche wir leider nur im ersten Falle verfügen, entsprachen der obigen Symptomatologie. Bezeichnend ist das allmähliche Sinken der Erythrocytenzahl von 4,2 Mill. auf 2,7 Mill. im cmm. Diese Erscheinung wird zumeist mit der Verminderung des normalen Knochenmarksgewebes auf Kosten des Myelomgewebes erklärt. Das rote und weiße Blutbild weist keine unreifen und blutfremden Zellen auf. Die Gesamtzahl und die prozentuale Zusammensetzung der Leukocyten ist normal.

Im dritten Fall ist das Fehlen eines Blutbildes deswegen bedauerlich, weil ein eventueller Befund an plasmazellulären Elementen von der Art der Myelomzellen den Nachweis erbracht hätte, daß die Myelomzellen, die viele Gefäße in den Myelomknoten prall ausfüllen, auch tatsächlich ins strömende Blut gelangt sind. Fälle, bei denen es zur Ausschwemmung von Myelomzellen in den Blutkreislauf kam, sind schon häufiger beobachtet worden (Iwanitzkaja M., Ellermann V.).

Die im ersten Fall bestehenden klinischen Erscheinungen von seiten des Nervensystems sind gewiß die Folge der Kompression des Rückenmarks durch die Tumormassen, die sich bei dem Zusammenbruch des Wirbels in den Rückenmarkskanal hineinschoben. Befunde gleicher und ähnlicher Art zeigen die Myelomfälle von Roman, Warstatt, Klemperer, Berblinger, Freund, Malytschew (zit. nach Grögler), Pines und Pirogowa nehmen neben einer mechanischen Ursache auch noch eine toxische Einwirkung von seiten des Myelomgewebes auf das Rückenmark an. In seltenen Fällen, in welchen weder makroskopisch noch mikroskopisch Veränderungen am Rückenmark nachgewiesen werden können und in denen eine mechanische Druckwirkung auf das Rückenmark nicht stattgefunden haben kann, muß man sich die Symptome von seiten des Rückenmarks sogar rein toxisch erklären (Nonne).

Den eigenartigen Befund der positiven Carcinom-Reaktion nach Sehrt, welcher die klinische Diagnose maßgebend beeinflußte, möchte ich nicht erörtern, da Reaktionen dieser Art bezüg-

lich ihrer Brauchbarkeit sehr umstritten sind und ihre Sicherheit zu wünschen übrig läßt.

In der pathologisch-anatomischen Erörterung der drei Myelomfälle möchte ich den dritten Fall, der durch den einfachsten histologischen Befund ausgezeichnet ist, vorwegnehmen. Lassen sich doch von diesem Fall aus auch die beiden anderen am leichtesten deuten. Die Myelomknoten setzen sich hier aus einer Zellart, nämlich aus plasmazellulären Elementen zusammen. Solche plasmazelluläre Myelome (Plasmocytome) wurden zuerst von Wright und Hoffmann beschrieben und später auch von Aschoff, Christian, Berblinger, Simonds, Versé und anderen Autoren beobachtet. Doch spielten sie damals zahlenmäßig unter den Myelomen eine geringere Rolle, nur Simonds maß ihnen eine größere Bedeutung zu. Nach Klemperer und Versé sollen diese Plasmazellen ihren Ausgang vom lymphatischen Gewebe nehmen. Letzterer spricht vom Plasmocytom als einer lymphoiden Abart des Myeloms. Cappel und Seemann sahen Übergänge von Lymphocyten und Lymphoidocyten (indifferenten Stammzellen) zu Plasmazellen. Die Möglichkeit dieser Entstehungsweise ist durch das Vorhandensein von Lymphocyten und eventuell auch kleinen Lymphknötchen im normalen Knochenmark gegeben. Interessanterweise legte man schon früh bei der Zuordnung von Myelomzellen zu Plasmazellen nicht den strengsten morphologischen Maßstab an, so nennen Christian und Marchalko auf Grund der Lagerung und Struktur des Kernes und der Färbbarkeit des Protoplasmas ihre Zellen doch Knochenmarksplasmazellen, obwohl der perinucleäre helle Hof vermißt wurde. Gewisse Abweichungen von der typischen Plasmazellenstruktur, wie Unregelmäßigkeiten der Zellform und -größe, Wabigkeit des Protoplasmas, ungleiche Basophilie usw. waren es auch, die Klemperer dazu veranlaßten, die Myelomplasmazellen nicht von den Lymphocyten, sondern von den Lymphoblasten abzuleiten. Daß es sich bei den Myelomplasmazellen um Zellen besonderer Art handelt, deren Zusammengehörigkeit mit den Blutplasmazellen nicht erwiesen ist, machen Forschungen der letzten Jahre, die durch die Methode der Sternalpunktion gefördert wurden, wahrscheinlich. Es hat sich bei der intravitalen Knochenmarksuntersuchung nämlich gezeigt, daß sich im Knochenmark immer eine Reihe von Zellen finden, die nicht

klassifiziert werden können. Man faßt diese Zellen als Abkömmlinge des Retikulums auf. Rohr (zit. nach Vischer) teilt sie folgendermaßen ein:

1. Phagocytierende Retikulumzellen, sog. Makrophagen, deren phagocytierende Tätigkeit intravital höchst selten, etwa bei Lebercirrhose und Ikterus, wohl aber in postmortal gewonnenen Knochenmarksausstrichen zu sehen ist.
2. Sogen. lymphoide Retikulumzellen, welche besonders in schlechten zerdrückten Präparaten manche Ähnlichkeit mit den Lymphocyten und einen auffallend lockeren, scharf begrenzten Kern mit meist einem Kernkörperchen haben. Der Zelleib ist unscharf begrenzt und verletzlich, das Protoplasma leicht bläulich.
3. Die plasmazelluläre Retikulumzelle, die Plasmazelle des Knochenmarks, die anscheinend ein Retikulumabkömmling ist, deren Zusammengehörigkeit mit der Blutplasmazelle aber noch unsicher ist. Diese Plasmazellen können sehr groß sein, wobei häufig der Kern der Größe nicht entspricht. Man findet oft mehrere Kerne, welche alt erscheinen und Neigung zu Radspeichenstruktur zeigen. Die Zellbegrenzung ist oft unregelmäßig, das Plasma meist dunkel basophil.

Die plasmazelluläre Retikulumzelle spielt in der neueren Myelomliteratur eine große Rolle. Es ist in jüngster Zeit eine Reihe von mit Hilfe der Sternalpunktion diagnostizierten Myelomen beschrieben worden, deren Zellen den plasmazellulären Retikulumzellen so ähnlich sind, daß man letztere als die Stammzellen der Myelomzellen ansieht (Rohr). Diese Myelomzellen unterscheiden sich von der plasmazellulären Retikulumzelle durch eine größere Polymorphie, durch einen oft größeren Durchmesser. Das Plasma ist basophil-blau, oft wolkig und zeigt Vakuolen. Der Kern ist meist groß und mit einem größeren Kernkörperchen versehen. Letzteres hat nach Zadek eine Größe, wie sie nur die Carcinomzellen aufweisen, und soll absolut typisch für die Myelomzelle sein. Daneben werden aber auch Myelome beschrieben, deren Zellen sich ganz wie typische Plasmazellen verhalten mit Radspeichenstruktur, excentrischer Lage des Kerns, perinucleärem hellen Hof,

Vakuolisierung des Cytoplasmas und dessen Färbbarkeit mit Pyronin (A. Ferrata und E. Storti).

Da die älteren Formen der plasmazellulären Retikulumzellen Neigung zu Radspeichenstruktur zeigen, liegt es nahe, die ihnen ähnlichen Myelomzellen und die Myelomzellen, welche von typischen Plasmazellen kaum unterschieden werden können, als Formen einer Entwicklungsreihe verschiedenen Reifegrades anzusehen.

Die Häufigkeit der Beobachtungen von Myelomen, die den plasmazellulären Retikulumzellen ähnlich waren und die infolge ihrer Unreife wenig prägnante Struktur letzterer führten zur Vermutung, daß viele der früher als Myeloblastome und Lymphoblastome beschriebenen Fälle eigentlich zu den Myelomen vom Typ der plasmazellulären Retikulumzellen gerechnet werden müßten. Ja man möchte sogar die Zellen der Erythroblastome als Retikulumabkömmlinge angesehen wissen, da sie anscheinend nichts anderes darstellen als biologische Varianten der pathologisch wuchernden Retikulumzellen (Vischer, Rohr). Für diese Auffassung läßt sich mancherlei anführen. Wallgren hat auf Grund seiner großen Sammelarbeit schon lange darauf hingewiesen, daß bei den Myelomzellen keine Reaktion und keine Färbung vollkommen zuverlässig sei. Später konnte Heilmann verschiedene Färbbarkeit gleich strukturierter Myelomzellen (Plasmocytom) beobachten, die sich in mitunter ausgesprochener Oxyphilie des Plasmas der Myelomzellen äußerte. Auch Helly weist auf die Ähnlichkeit der Erythroblastome mit den Plasmocytomen hin. Vermutlich sind auf dieses eigentümliche färberische Verhalten die verschiedenen und häufig sich widersprechenden Angaben in der Literatur, die sich ja weitgehend auf färberische Ergebnisse stützen, zurückzuführen. Schulten, der plasmazellenähnliche Myelomzellen beschrieb, macht darauf aufmerksam, daß seine Zellen den von Zadek und Lichtenstein beschriebenen ähnlich sind, wenn sie auch anders benannt werden.

Ist man so daran, alle Myelomarten lediglich als verschiedene Varietäten ein und derselben Retikulumzelle anzusehen (Rohr), so kann doch nicht außer Acht bleiben, daß eine kleine Zahl von Myelomen, welche deutliche Plasmagranulation aufwiesen, sich dieser Auffassung nicht fügen (Fälle von Sternberg, P. Weber). So läßt man die Möglichkeit offen, daß es Myelomformen gibt,

welche vom myeloischen Gewebe abstammen (Vischer). Diese Annnahme ist aber keineswegs so unumgänglich wie man glauben könnte. Die retikuläre Genese der Myelome läßt sich auch ausschließlich vertreten, wenn man in der Retikulumzelle nichts anderes sieht als in der indifferenten Mesenchymzelle Maximows (Oberling, Seemann, Ungar), der man Entwicklungspotenzen in verschiedener Richtung zuschreibt.

Wie lassen sich nun die Befunde unserer Myelomfälle mit vorbeschriebenen Anschauungen in Einklang bringen?

Der dritte Fall liegt klar. Zellen, welche weitgehend Plasmazellen gleichen, setzen die Myelomknoten zusammen. Es handelt sich also um ein „reifes" Plasmocytom (reif im Sinne einer fortgeschrittenen Ausdifferenzierung der plasmazellulären Myelomzellen).

Was den ersten Fall angeht, so erübrigt es sich, noch einmal das zu wiederholen, was für die plasmazelluläre Herkunft der Myelomzelle spricht. Die große Zahl der vielkernigen Riesenzellen ist zwar kein häufiger Befund bei plasmazellulärem Myelom, doch spricht er auch nicht gegen die Annahme eines solchen. Überträgt man die vorhin entwickelte Anschauung auf diesen Fall, so handelt es sich hier um ein mäßig ausdifferenziertes plasmazelluläres Myelom. Der erste und dritte Fall würden somit als plasmazelluläre Myelome am ehesten als von Retikulum herstammend angesehen werden können.

Schwierigkeiten bietet der zweite Fall. Zwar gleichen die eigentlichen Myelomzellen (1) Zellen, wie sie häufig als Myeloblasten bzw. Myelocyten ohne Granula beschrieben sind, doch ist hier aus oben erwähnten Gesichtspunkten strengste Kritik nötig. Andrerseits ist die Struktur der Kerne dieser Myelomzellen von der Kernstruktur der Zellen des dritten und ersten Falles zu verschieden, als daß man die Myelomzellen ohne weiteres mit Zellen der plasmazellulären Reihe in Verbindung bringen könnte. Auf Grund dieser Verschiedenheit möchte ich mich entschließen, die eigentlichen Myelomzellen des zweiten Falles als indifferente Vorstufen nicht näher zu charakterisierender Art aufzufassen. Die Megakaryocyten, die Erythrocytenbildungsherde und die eosinophilen Zellen könnten vielleicht als accidentelle Bestandteile aufgefaßt und vom eigentlichen Myelomgewebe abgetrennt werden. Ob es

sich bei ihnen um Überreste normalen Knochenmarks handelt — dazu sind die Megakaryocyten und die eosinophilen Zellen eigentlich zu zahlreich — oder um eine unter dem Einfluß irgend eines Reizes entstehende Überproduktion bzw. Neuproduktion, läßt sich nicht entscheiden. Es ist aber auch denkbar, daß dieses Nebeneinander von indifferenten Knochenmarkszellen, Erythrocytenbildungsherden, typischen Megakaryocyten und eosinophilen Leukocyten genetisch eine Einheit darstellt, in dem die letzteren drei Zellarten von den indifferenten Knochenmarkszellen ihren Ausgang nehmen. Die Ausschließlichkeit der Knochenmarksriesenzellen (Megacaryocyten) und der eosinophilen Zellen als einzigen Vertretern ausdifferenzierter Zellen der myeloischen Reihe, bei völligem Fehlen reifer und unreifer neutrophiler und basophiler Zellen, aber bei Vorhandensein erythropoetischer Herde, zeigt deutlich, welche Variationsmöglichkeiten in der histologischen Zusammensetzung der Myelome infolge Entwicklungshemmung nach einer bestimmten Richtung hin und infolge quantitativer Abweichung von der normalen Zellzusammensetzung des Knochenmarks bestehen. In diesem Zusammenhang möchte ich noch einmal den Fall Fausts erwähnen, dessen Myelomgewebe neben normalen Knochenmarkszellen und ihren Vorstufen von verschiedenster Menge und Anordnung auch Plasmazellen, häufig in herdförmiger Anordnung, aufwies. Hierbei ist es nicht notwendig, neben der Retikulumzelle als der „Urzelle" der Plasmazellen für die Zellen der myeloischen und erythrocytären Reihe eine andere Ausgangszelle anzunehmen. Die oben erwähnte Pluripotenz der Retikulumzelle wird sicher im Stande sein, auf Grund einer maßgebenden Irritation die Retikulumzelle zu veranlassen, Entwicklungswege einzuschlagen, die normalerweise nicht gegangen werden. Macht man sich diese Auffassung zu eigen, so ist es möglich, die Myelomzellen im Falle E. G. Fausts als Retikulumabkömmlinge aufzufassen. Auf welcher Entwicklungsstufe die eigentlichen Myelomzellen (1) unseres zweiten Falles stehen, ist schwer abzuschätzen, man muß sich damit begnügen, in diesem Falle die Myelomzellen als indifferente Vorstufen der Knochenmarkszellen zu betrachten und die Frage offen zu lassen, ob auch hier die Retikulumzelle als Ausgangszelle in Betracht kommt. Das Fehlen auch weniger reifer plasmazellulärer Elemente, das dazu verleiten könnte, die retikuläre Genese der in

Frage stehenden Myelomzellen abzulehnen, läßt keine Entscheidung zu, da die Retikulumzelle zunächst einmal nicht alle Entwicklungspotenzen, die ihr innewohnen, ausnutzen und weiterhin die eingeschlagenen Entwicklungswege nicht alle bis zum gleichen Reifegrad gehen muß.

Bedenkt man zudem, daß die Zuordnung der weniger differenzierten Myelomzellen zu bestimmten Entwicklungsreihen des normalen Knochenmarks mehr Ansichtssache als notwendige Folge morphologisch-struktureller Kennzeichen ist, so wäre es durchaus möglich, wenn man in der feinen Differenzierung der Retikulumzellen Rohrs neben den plasmazellulären Retikulumzellen auch die sog. lymphoiden Retikulumzellen anerkennen will, letztere auf Grund einiger Ähnlichkeit von Kern- und Plasmastruktur als die Stammformen der Myelomzellen des zweiten Falles anzusehen. Die oben erwähnten Lymphoidocyten (Cappel und Seemann) ließen sich dann zwanglos ebenfalls mit den lympoiden Retikulumzellen in Verbindung bringen. Damit hätten auch diese Myelomzellen als Retikulumabkömmlinge zu gelten.

Die Möglichkeit der Abstammung der meisten Myelomzellen vom Retikulum kann entscheidend werden für die Frage des Tumorcharakters der Myelome, indem nämlich die sicheren Retikulumabkömmlinge wenigstens herkunftsgemäß in den Kreis der sog. „endothelialen" (reticulären) Myelome (Ewings Sarkome) einbezogen werden müßten. Die angedeutet zügige und radiärzügige Zellanordnung, wie sie sich im dritten und ersten Fall stellenweise vorfindet, läßt diese Annahme gar nicht so abwegig erscheinen, wenn auch betont werden muß, daß zwischen diesen Befunden und typischen Bildern endothelialer Myelome histologisch ein deutlicher Unterschied besteht. Immerhin gibt es heute schon Autoren (de Gaetani), welche glauben, eine scharfe Trennung zwischen Myelomen und Ewing'schen Tumoren sei nicht möglich, da beide aus demselben ursprünglichen Element, als welches de Gaetani den Haemohistioblasten ansieht, stammen, wenn auch in verschiedener Richtung orientiert.

Daraus geht hervor, daß man vielfach geneigt ist, die multiplen Myelome mehr nach der Seite der bösartigen Geschwülste hin einzuordnen. Das kommt vor allem im ausländischen Schrifttum zum Ausdruck, wie man aus der Benennung der Myelome

ersehen kann (z. B. Herrscher und Thevenard: Myeloides Sarkom).

Im deutschen Schrifttum herrscht die Ansicht vor, daß es sich beim multiplen Myelom um eine hyperplastische Systemerkrankung des haematopoetischen Apparates handelt (Pappenheim, Lubarsch, Hirschfeld, v. Domarus, E. Fraenkel). Das „aggressive" Verhalten des Myelomgewebes gegenüber dem Knochen und gelegentliches Eindringen in Nachbarorgane wurde als expansives Wachstum angesehen (Lubarsch, Sternberg). Extramedulläre Herde, wie sie in Leber, Milz, Nieren, Ovarien, Hoden, Tonsillen, Lymphdrüsen, Haut und anderen Organen gelegentlich vorgefunden wurden (Hoffmann, Isaac u. a.) und als Metastasen umstritten waren, gelten als autochtone Bildungen in Analogie zu Befunden bei leukämischen Myelosen. Wegen deutlicher Ähnlichkeit mit letzteren Prozessen hat Zahn bereits 1885 die multiplen Myelome für eine besondere Form myelogener Pseudoleukämie oder aleukämischer Myelose gehalten.

Bedenkt man, daß Myelome mit gleichzeitiger typischer Myeloblastenleukämie (Iwanitzkaja) und andrerseits, allerdings selten, Leukämien vorkommen, welche Knochendestruktion (Patrassi) aufweisen, so werden die Schwierigkeiten, die einer allgemein befriedigenden Einordnung der Myelome entgegenstehen, offenbar. Unsere 3 Myelomfälle, die wegen Fehlens extramedullärer Herde als typisch angesehen werden können, lassen hinsichtlich des Tumorcharakters der Myelome keine besonderen Schlüsse zu. Doch verdient folgendes Beachtung. Der Knochenschwund, der mit der Entwicklung der Myelomknoten einhergeht, wird zumeist durch Druckatrophie entstanden erklärt und nicht durch Osteoclastenbeteiligung (Tschistowitsch, Kolessnikoff). Im Gegensatz dazu gibt Hallermann an, der über 11 Fälle berichtet, daß in diesen das knochenzerstörende Wachstum der Myelomknoten auf dem Wege der osteoclastischen lakunären Resorption erfolge. In unseren Fällen waren weder im Bereich der Spongiosarestchen noch in den Randpartien Osteoclasten nachweisbar. Der Befund des Myelomherdes im Oberschenkel des zweiten Falles macht es aber unwahrscheinlich, für den Substanzverlust, der neben der Spongiosa vor allem die Corticalis betrifft, einen verstärkten Wachstumsdruck anzunehmen. Es ist nicht einzusehen, warum sich dieser hauptsäch-

lich in Richtung des stärksten Widerstandes nämlich der Corticalis des Oberschenkels auswirken soll. Auch die Anwesenheit von reichlich Fettzellen und der Zellen des normalen Knochenmarks, die einem tatsächlich existierenden Platzmangel der Myelomzellen doch wohl auch weichen müßten, spricht nicht für Druckatrophie. Selbst auf die Gefahr hin, ein Moment in die Betrachtung dieser Frage hineinzunehmen, das man den Zellen maligner Tumoren vorbehalten hat, möchte ich annehmen, daß der Knochenschwund die Folge eines anders gearteten Stoffwechsels der Myelomzellen sein kann. Es braucht sich dabei ja nicht um ausgesprochen proteolytische Vorgänge, wie sie die Krebszellen charakterisieren, zu handeln. Für die Annahme eines besonderen Stoffwechsels der Myelomzellen scheinen auch die Angaben Freunds zu sprechen, der über ein diffuses Myelom in Verbindung mit Amyloidtumoren berichtet. In diesem Fall war der Knochenabbau durch die Myelomzellen an den Stellen besonders stark, wo das Myelom amyloidhaltig war. Daß auch der Wachstumsdruck in den Myelomknoten sich auswirken kann, ergeben die histologischen Befunde der Wirbelknoten des zweiten Falles, deren zentrale Partien nekrotisch sind. Den Myelomknoten scheinen also für die Zerstörung des Knochens verschiedene Möglichkeiten offen zu stehen.

Nachdem man nun seit langem in der Erforschung der Erkrankung des haematopoetischen Apparates mit histologischen Methoden nicht mehr recht vom Fleck gekommen war, hat man versucht, durch biologische Experimente Klarheit zu schaffen. Solche Experimente wurden zunächst im Hinblick auf die Erforschung der Ätiologie der Leukämien vorgenommen, gewannen dann aber auch allgemeinere Bedeutung. Sie haben aber die Gegensätzlichkeit der über die Erkrankungen des haematopoetischen Systems bestehenden Auffassungen nicht gemildert. Als Beispiel dafür möchte ich aus dem amerikanischen Schrifttum Beobachtungen von J. Furth anführen, welcher experimentell die im angelsächsischen Schrifttum vielfach vertretene Ansicht vom Tumorcharakter der Leukämien zu belegen versucht. Es gelang ihm eine myeloide Leukämie der Maus mit lebenden Zellen auf andere Mäuse, am besten verwandte Tiere oder andere, deren Widerstandskraft durch Röntgenstrahlen beeinträchtigt war, zu übertragen. Nur intravenöse Injektion großer Dosen führte zu Allgemeinerkrankung, also zu

einer myeloiden Leukämie, während subkutane und intraperitoneale Injektion nur zu lokaler Bildung von Geschwülsten, bestehend aus basophilen Myelocyten, führten. Intravenöse Injektionen kleiner Dosen bei empfänglichen Mäusen bzw. größerer Dosen bei widerstandsfähigen Tieren führt die Bildung multipler, aus Myelocyten bestehender Geschwülste, die Furth als Myelome bezeichnet, herbei. Da dieselbe Zellart Leukämie ohne Geschwülste, aber auch multiple Myelome allein bewirkten, wird daraus geschlossen, daß die myeloide Leukämie der Maus ein Neoplasma darstellt.

Es bedarf keiner Frage, daß bei Anerkennung des Tumorcharakters der Leukämien die Einordnung der multiplen Myelome keine Schwierigkeiten mehr bereitet.

In jüngster Zeit ist es nun gelungen, durch feinere chemische Analysen von Tumormaterial verschiedenster Art eine Methode auszuarbeiten, welche es mit einer kaum mehr zu erhöhenden Sicherheit erlaubt, Gutartigkeit und Bösartigkeit von Wachstumsprozessen auf Grund chemischer Unterschiede in der Zusammensetzung des Gewebsmaterials zu beurteilen (Kögl). Kögl und seine Mitarbeiter konnten nämlich nachweisen, daß der Gehalt an verschiedenen Aminosäuren bei verschiedenen Tumoren durchaus unterschiedlich ist und daß bei stereochemischer Untersuchung die rechtsdrehenden Substanzen mit zunehmender Bösartigkeit der Prozesse vermehrt gefunden werden, während im normalen Gewebe die linksdrehenden Substanzen vorherrschen. Es sind diese Untersuchungen zwar erst an einer kleinen Gruppe von Tumoren unternommen worden, doch ist es nicht zweifelhaft, daß sie bezüglich der Frage der Klassifizierung der multiplen Myelome und vielleicht auch der Leukämien eine Entscheidung herbeiführen können.

Die drei Myelomfälle bieten weiterhin Gelegenheit, auf die Entstehungsweise der Myelome einzugehen. Es wird meist angenommen, daß die Myelomknoten multicentrisch, also unabhängig voneinander an den verschiedensten Stellen entstehen. Das schließt ein Nacheinander in der Entwicklung der Myelome nicht aus. Denn falls man nicht eine unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit der Myelomherde annehmen will, muß man die größeren Knoten als die älteren betrachten. Man kann sich vorstellen, daß

der Einfluß einer unbekannten Noxe zunächst gerade ausreicht um an einer Stelle wirksam zu werden, dann aber auf weitere Gebiete übergreift. Die Anschauung Borrmanns, der die Multiplizität der Myelome im Knochensystem für Metastasierung hält und den Mangel an Organmetastasen damit erklärt, daß die Patienten meist schon ad exitum kommen, bevor sich solche einstellen, findet keine Anhänger. Die metastasierenden Myelomzellen sollen nach dieser Auffassung zunächst nur im Knochenmark Ansiedlungs- und Wachstumsbedingungen vorfinden. Was den ersten und dritten Fall angeht, wo die unterschiedliche Größe der wenigen Myelomknoten ein Nacheinander in der Entstehung ohne weiteres zuläßt, so ist die Anschauung Borrmanns theoretisch möglich. Weniger wahrscheinlich ist sie für den zweiten Fall, der in der Ausbreitung des Myelomgewebes den Fällen gleicht, wie sie als diffuse Myelome (z.B. Schmidt, Marchand, Schmidtmann, Sternberg, Faust) beschrieben sind, bei denen man keine Möglichkeit hat, irgend eine Stelle als Ausgangspunkt anzunehmen.

Die eigentliche Ursache für die Entstehung der multiplen Myelome, also die Art der Schädigung, welche zur Myelombildung veranlaßt, ist ebenso unbekannt wie die Ursache der Leukämien. Traumen, denen man in der Literatur gelegentlich die Schuld an der Entstehung der multiplen Myelome gegeben hat, mißt man allenfalls eine Bedeutung im beschleunigenden Sinne bei. In ähnlicher Weise läßt sich der Sturz auf das Steißbein bei der Patientin des ersten Falles werten, welcher das Einsinken des Wirbelkörpers zwar nicht veranlaßt zu haben braucht, aber doch zumindest beschleunigt hat.

Zum Schluß möchte ich noch einiges über die Methode der Sternalpunktion im Hinblick auf die Myelomforschung erwähnen. In unseren Fällen kam die Sternalpunktion nicht zur Anwendung. Es ist auch fraglich, ob der erste und dritte Fall eine Diagnosestellung aus dem Punktat erlaubt hätten, da abnorme Veränderungen im Sternum nicht beobachtet wurden. Die Möglichkeit der Diagnose besteht selbstverständlich nur dann, wenn krankhafte Prozesse auch das Sternalmark ergriffen haben.

Am intravitalen Knochenmarksausstrichpräparat haben wir die gleiche Möglichkeit zur Erkennung der Feinstruktur wie beim

Blutausstrich, der technisch allerdings einfacher herzustellen ist. Die Feinstruktur der Zellen ist bei weitem nicht so eingreifenden Fixationsvorgängen ausgesetzt wie im Schnittpräparat. Die Granula, vor allem die wasserlöslichen, bleiben erhalten. Die Kernkörperchen kommen deutlicher zum Ausdruck. Allerdings muß man sich vor der Annahme hüten, die Zellen seien in der auf dem Ausstrich sichtbaren Größe auch im Knochenmarkgewebe vorhanden. Während die Zellen dort drei-dimensional aufgehängt sind, also ihre Zellspannung abhängig ist von Faktoren, die allseitig wirksam sind, sind die Zellen im Ausstrich flächig, fladenhaft ausgebreitet, z. T. unter der Wirkung ihrer eigenen Schwere, zum größeren Teil wohl unter dem Einfluß der vom Objektträger her bedingten Oberflächenspannung. Die Zellen erscheinen also größer als sie in ihrer Organumgebung sind. Auch die Chromatinanordnung der Kerne ist diesen Einflüssen unterworfen. Diese Veränderungen kann man außeracht lassen bei Vergleichen von Ausstrichzellen untereinander, da diese unter gleichen Bedingungen zur Beobachtung kommen, nicht aber beim Vergleich von Ausstrichzellen mit Zellen von Schnittpräparaten. Bei letzteren führt die durch die Fixierung bedingte Koagulation der Zellsubstanz in jedem Falle zu einer mehr oder minder starken Verkleinerung der Zellen. Deshalb variieren die Angaben über die Zellgröße bei einzelnen Autoren. Sehr stark macht sich der Einfluß der Fixation am Kernchromatin bemerkbar. Man braucht z. B. nur einmal Ausstrich-Myeloblasten mit Myeloblasten aus einem Schnittpräparat zu vergleichen, um einen deutlichen Unterschied zu erkennen. Die Myeloblastenkerne des Ausstrichs weisen ein feines regelmäßiges, engmaschiges netzförmiges Chromatingerüst auf, während die gleichen Kerne im Schnittpräparat eine weit gröbere Netzstruktur mit Chromatinanhäufungen verschiedenen Grades an den Knotenpunkten des Netzes und am Kernrand zeigen. Zieht man nun noch die weiter oben beschriebenen Verhältnisse, die sich aus der Eigenart der Schnittmethode heraus ergeben, in Betracht, so wird klar, daß Ausstrichzellen und Zellen der Schnittpräparate sich aus methodischen Gründen schon erheblich voneinander unterscheiden und daß bei Vergleichen zwischen beiden äußerste Vorsicht nötig ist. Daß postmortale Einflüsse auch wirksam werden und unter den verschiedensten Bedingungen mehr oder minder stark sind,

kann nicht bestritten werden, sie machen sich am fixierten Knochenmarksgewebe aber, wie z. B. der dritte Fall, der 20 Stunden nach dem Tod zur Sektion kam, zeigt, weniger geltend, während die Ausstrichzellen dann infolge ihrer Verletzlichkeit nicht mehr brauchbar sind.

Wenn man den Gründen nachspüren will, die den Pathologen veranlassen, seine Myelomzelle anders zu klassifizieren als der Haematologe, so wird man bei der Annahme postmortaler Veränderungen nicht stehen bleiben können. Man muß die intravital gewonnenen Zellen der gleichen Behandlung unterziehen, die der Pathologe übt, also Schnittpräparate herstellen. Nur auf diese Art lassen sich tatsächliche oder angebliche Irrtümer früherer Beobachtungen nachweisen. Beide Methoden nebeneinander sind bisher aber nur selten ausgeführt worden. So z. B. von Ferrata und Storti, die aber ein ganz „reifes" Plasmocytom beschrieben, dessen Zellen im Ausstrich- wie im Schnittpräparat durchaus typisch waren. Durch Anfertigung von Schnittpräparaten von intravital gewonnenem Material wird auch ein Mangel behoben, der dem Ausstrichpräparat anhaftet. Man hat damit den für die Differentialdiagnose (z. B. multiple Myelome gegen endotheliale Myelome) unschätzbaren Vorteil, die Zellen in geweblichem Zusammenhang beobachten zu können.

Die oben beschriebene feine Differenzierung der Retikulumzellen, die Rohr auf Grund zahlreicher intravitaler Knochenmarksuntersuchungen vornahm, steht noch zur Diskussion. Es ist sogar fraglich, ob dem Pathologen eine derart feine Unterscheidung am Schnittpräparat möglich ist. Darüber, daß im Sternalpunktat Zellen nach Art der retikulären Plasmazellen unter normalen und pathologischen Bedingungen vorkommen, kann niemand Zweifel hegen, der öfters intravital gewonnene Knochenmarksausstriche beobachtet hat. Ich habe mich in zahlreichen Fällen von der Existenz dieser Zellen und ihrer mehr oder minder großen Plasmazellenähnlichkeit überzeugen können. Zellen nach Art der phagocytierenden und lymphoiden Reticulumzellen Rohrs habe ich jedoch noch keine zu Gesicht bekommen. In dieser Frage werden erst weitere Beobachtungen und Vergleiche zwischen Ausstrichen und Schnittpräparaten lebend gewonnenen Materials Klärung bringen können.

Zusammenfassung.

Es werden drei Fälle von multiplen Myelomen beschrieben und im Zusammenhang damit die Schwierigkeiten ihrer pathologisch-anatomischen Einordnung erörtert. Der dritte Fall wird mit Sicherheit, der erste Fall mit Wahrscheinlichkeit als ein Myelom von plasmazellularem Typus angesprochen und die Abstammung ihrer Zellen vom Retikulum angenommen. Der zweite Fall kann infolge der indifferenten Morphologie seiner Myelomzellen keiner bestimmten Zellreihe des Knochenmarks zugeordnet werden, doch wird die retikulare Genese der Myelomzellen als möglich angesehen.

Am Schluß der Arbeit möchte ich Herrn Geh. Rat Professor Dr. M. Borst für die Überlassung des Themas und für seine liebenswürdigen Anregungen zu dieser Arbeit meinen Dank aussprechen. Weiterhin danke ich Herrn Professor Dr. Schittenhelm, Vorstand der II. med. Universitätsklinik München, und Herrn Professor Dr. Magnus, Vorstand der Chirurgischen Universitätsklinik München, für die gefällige Überlassung der Krankenblätter und Herrn Dr. Hörn, Assistent des Pathologischen Instituts, für die freundliche Anleitung bei dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS.

Lehrbücher:

Borst: Allg. Pathologie der malignen Geschwülste.
Henke-Lubarsch: Handbuch Bd. I/1 u. 2 1927.
Naegeli O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1931.
Kaufmann: Spezielle pathologische Anatomie, 9. u. 10. Aufl.

Askanazy: Dtsch. Arch. für klin. Med., Bd. 68, 1900.
Battaglia: Virchows Archiv 267, 1928.
Berblinger: Frankf. Zeitschr. f. Path. 6, 1911, H. 1.
Bönninger: Dtsch. med. Wochenschr. 1933, Nr. 20.
Borrmann: Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 7, 1902.
Cappel: Journ. of Path. 32, 1929, S. 293.
Christian: Journ. of experim. med. 1907, Bd. 9, Nr. 4.
de Gaetani: Boll. Soc. med. chirurg. Catania 1, Nr. 4, 151, 1933.
Ellermann: Zentralbl. f. Path. 1923/24, 33, 205.
Faust E. G.: I. D. München 1935.
Ferrata A. u. E. Storti: Münch. Med. Wochenschr. 1937, S. 363.
Freund E.: Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 40, H. 3.
Freund R. u. Magnus Levy A.: Zeitschr. f. klin. Med. 121, 1932.
Furth J.: Journ. of experim. med. 61, Nr. 3, 423.
Grögler F.: Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 43, H. 1, 1932.
Hallermann: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 165, 1929, S. 57.
Heilmann: Zentralbl. f. Path. 58, 1933, S. 405.
Helly: Henke Lubarsch Bd. I.
Herrscher u. Thevenard: Ann. d'annat. path. chir. med. 1924, H. 3.
Hoffmann: Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 1903, Bd. 35.
Iwanitzkaja M.: Zentralbl. f. Path. 1931, 53.
Klemperer: Ziegl. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 1920.
Kögl: Tagung des Reichsausschusses für Krebsbekämpfung, Mchn. 1939.
Lubarsch: Virch. Arch. 184, S. 213.
Marchalko: Zentralbl. f. Path. 1899.
Marchand: Berl. klin. Wochenschr. 1886, Bd. 23, S. 487.
Maximow: Möllendorfs Handb. d. mikrosk. Anat. d. Menschen 2.
Nonne: Arch. f. Derm. u. Syphil. 131, 1921, 150.
Oberling: Bull. assoc. franc. Etud. canc. 17, Nr. 5, 1928.
Patrassi: Zentralbl. f. Path. 86, 1931.
Pines u. Pirogowa: Arch. f. Psychiatr. Bd. 84, 1928, H. 2.
Rohr: Helv. med. acta 1, 1935.
Roman: Ziegl. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. Bd. 52, 1912.
Rustitzky: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1873, Bd. 3.
Rutishauser: Zentralbl. f. Path. Bd. 58, 1933, S. 355.
Schmidt M. B.: Korrespondenzbl. d. Schweiz. Ärzte 1908, Bd. 38.
Schmidtmann: Virch. Arch. 1921, Bd. 234.
Schulten: Münch. Med. Wochenschr. 1936, S. 642.
Seemann: Zentralbl. f. Path. 48, S. 212.
Simmonds: Münch. Med. Wochenschr. 1906 und 1911.
Tschistowitsch u. Kolessnikoff: Virch. Arch. Bd. 197, 1909.

Sternberg: Zeitschr. f. Heilk. Abtlg. path. Anat. 1904, Bd. 25.
Ungar: Zentralbl. 91, 1933.
Versé: Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellschaft 15, 1912.
Vischer: Schweizer med. Wochenschr. 1938, Nr. 44.
Wallgren: Virch. Arch. 1921, Bd. 232.
Walter: I. D. Rostock 1929 (W. Fischer).
Warstatt: Zentralbl. f. Path. 55, 1913.
Weber H.: Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 86, 1, 1931.
Weber, Parkes: Medico chirurgical Transactions 1903, Bd. 86.
Wiesner: Bericht von der Vereinigung patholog. Anatomen Wiens, 30. 6. 30 (Zentralbl. f. Path.).
Wright: John Hopkins Hospital Reports 1900, Bd. 9.
Zadek u. Lichtenstein: Fol. haematol. 45, 1931, S. 60.
Zahn F.: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 22, 1885.

LEBENSLAUF.

Am 1. November 1911 wurde ich in Koblenz a. Rh. geboren und besuchte dort von April bis Herbst 1918 die Volksschule, nach Versetzung meines Vaters nach Mayen (Eifel) von Herbst 1918 bis Ostern 1921 die dem dortigen Lyceum angegliederte Vorschule. Anschließend wurde ich in das Humanistische Gymnasium aufgenommen, wo ich am 7. März 1930 das Reifezeugnis erlangte. Bis zu meiner ärztlichen Vorprüfung im Sommer 1932 studierte ich an der Universität in Bonn. Meine klinischen Semester verbrachte ich mit Ausnahme des Sommersemesters 1933, während dessen ich in Innsbruck immatrikuliert war, in München. Hier bestand ich im Herbst 1935 das medizinische Staatsexamen. Acht Monate der Praktikantenzeit arbeitete ich am Pathologischen Institut der Universität München, die restlichen vier Monate an der II. med. Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Schwabing. Im Anschluß daran war ich acht Monate als Volontär am Pathologischen Institut der Universität München tätig. Vom 11. 8. 1937 bis 31. 3. 1938 war ich Assistent bei Herrn Professor Dormanns am Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten in Solingen. Bis zu meiner Einberufung als Lagerhilfsarzt durch das Hauptamt für Volksgesundheit Anfang September 1938 volontierte ich auf der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Koblenz a. Rh. Seit 1. April 1939 bin ich als Volontär am Strahleninstitut der Universitätsfrauenklinik München tätig.